

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2006年4月13日 (13.04.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/038315 A1(51) 国際特許分類⁷: A61K 47/02, 31/165, 31/19, 31/485, 31/7072, 31/435, 31/5415, 31/46, 31/27, 31/495, 31/502, 31/5575, 31/465, 31/506, 31/5513, 31/704, 31/4402, 31/465, 31/216, 31/18, 31/21, 38/28, 38/27

(74) 代理人: 清水 初志, 外(SHIMIZU, Hatsuhi et al.); 〒3000847 茨城県土浦市卸町 1-1-1 関鉄つくばビル 6 階 Ibaraki (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/002771

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) 国際出願日: 2005年2月22日 (22.02.2005)

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(25) 国際出願の言語: 日本語

添付公開書類:
— 國際調査報告書
— 補正書

(26) 国際公開の言語: 日本語

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドスノート」を参照。

(30) 優先権データ:
特願2004-294740 2004年10月7日 (07.10.2004) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 株式会社サンギ (KABUSHIKI KAISHA SANGI) [JP/JP]; 〒1040045 東京都中央区築地3丁目11番6号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 佐久間 周治 (SAKUMA, Shuji) [JP/JP]; 〒1040045 東京都中央区築地3丁目11番6号 株式会社サンギ内 Tokyo (JP). 湯美 公則 (ATSUMI, Kiminori) [JP/JP]; 〒1040045 東京都中央区築地3丁目11番6号 株式会社サンギ内 Tokyo (JP). 菊川 駿一郎 (KIKUKAWA, Keiichiro) [JP/JP]; 〒1040045 東京都中央区築地3丁目11番6号 株式会社サンギ内 Tokyo (JP).

(54) Title: PREPARATION FOR PERCUTANEOUS/PERMUCOSAL ABSORPTION

(54) 発明の名称: 経皮・経粘膜吸収剤

(57) Abstract: [PROBLEMS] Many preparations for percutaneous/permucosal absorption show insufficient absorption and there is a desire for the development of an additive which promotes the percutaneous/permucosal absorption of various drugs. [MEANS FOR SOLVING PROBLEMS] A composition in which percutaneous/permucosal absorption is accelerated is provided which comprises given ingredients and hydroxyapatite. The hydroxyapatite has a maximum particle diameter of 1 μm or smaller, preferably 0.1 μm or smaller. The amount of the hydroxyapatite to be mixed with a drug is 0.1-1,000 wt.% based on the drug.

(57) 要約: 【課題】 経皮・経粘膜吸収剤は、充分な吸収量が得られない場合が多く、種々の薬剤の経皮・経粘膜吸収を増進する添加剤の開発が望まれている。【解決手段】 所要の成分とハイドロキシアパタイトを配合することにより、経皮・経粘膜吸収を促進する組成物を提供する。ハイドロキシアパタイトの最大粒径が1 μm以下、好ましくは0.1 μm以下であり、ハイドロキシアパタイトの配合量が、配合する薬物に対して0.1~1000重量%である。

WO 2006/038315 A1

明細書

経皮・経粘膜吸収製剤

技術分野

[0001] 本発明は、皮膚や粘膜に適用して、所要の成分の経皮、経粘膜吸収性が増進された経皮、経粘膜吸収製剤に関する。

背景技術

[0002] 薬物を体内循環系へ投与する剤形として、経口剤、注射剤等の形での投与が主として用いられてきたが、近年、経皮、経粘膜吸収による皮膚や、口腔、鼻腔、直腸、膣、眼等の粘膜に適用する経皮、経粘膜吸収製剤が、消化管環境の影響や肝臓での代謝の影響による薬効の減退が起こり難い、注射のような痛みが無い、薬物の血中濃度を長時間一定レベル以上に維持し易い、必要に応じて薬物の投与を簡単に中断できる等の利点、及び簡便性から多くの薬剤に用いられている。

しかし、一般的に薬物を経皮的、経粘膜的に投与する場合、異物の体内への侵入を防ぐバリアー機能を有する皮膚の角質層や粘膜での薬物の吸収効率は悪く、薬効を得る為に充分な量の薬物を投与することは必ずしも容易ではない。

[0003] その為、ゲラニルアセテートを配合して表皮細胞層のバリアー能を低減させることにより、薬物の吸収量を向上させる(特開平5-178762号公報)、デキストランを使用した粘膜吸収性の薬物担体(特開平5-238956号公報)、粘着剤、粘着付与樹脂、薬物、経皮吸収促進剤及び経皮吸収促進剤放出促進剤からなる粘着剤層を積層した経皮吸収貼付剤(特開平7-101864号公報)、モノオレイン酸グリセリンを10~20重量%、エタノールを30~60重量%、水を30~60重量%含有した薬理活性物質の経皮吸収を促進した外用剤(特許第3471840号明細書)、経皮／経粘膜吸収を改善することを目的としたマイクロエマルジョン製剤(特開平7-2689号公報)、グリセリル変性シリコーンを配合した経皮吸収促進剤(特許第3417744号明細書)、難吸収性の物質にアルギニン、そのポリ体又はそのポリ体の塩を添加した経粘膜吸収製剤用組成物(特開平10-95738号公報)、スクラブを配合することにより薬物の経皮、経粘膜吸収性を増進した外用剤(特開平11-80031号公報)、4~15 μ mのセラミ

ックスを外用貼付剤に配合することにより、薬剤の経皮吸収が促進される(臨床薬理23(1)Mar 1992)、その他、溶解度パラメーターが特定の範囲内にある油剤を有効成分とした経皮吸収促進剤、シソ科植物のエッセンスからなる経皮吸収促進剤、多価アルコール脂肪酸エステル類及びアルキル硫酸エステル類を有効成分とした経皮吸収促進剤、中鎖脂肪酸塩類とグリチルリチン酸塩類とを配合した経粘膜用吸収促進剤、アルギニン、アルギニンのポリ体、アルギニンの塩等を使用した経粘膜吸収助剤、プロピレングリコール、ポリオール脂肪酸エステル、ラウロマクロゴールを含有した経皮吸収促進組成物、薬剤濃度を高くする等、様々な経皮、経粘膜吸収促進方法、組成物が開示されている。またハイドロキシアバタイトを使用した血管投与剤として、リン酸カルシウム微結晶体に薬剤を添加し、血管内に投与することにより、薬剤の効果を促進または遅延させたり、ガン細胞などの各種細胞、エイズ、ATL、肝炎ウイルスなどのウイルスなどに選択的に吸着させ、分化、増殖をコントロールし、同時に薬剤を作用させる方法(特開平5-255095号公報)が開示されている。

[0004] しかし、経皮や、経粘膜吸収剤においては、十分な吸収量が得られない場合が多く、種々の薬剤の経皮・経粘膜吸収を増進する添加剤の開発が望まれている。

[0005] 特許文献1:特開平5-178762号公報

特許文献2:特開平5-238956号公報

特許文献3:特開平7-101864号公報

特許文献4:特許第3471840号明細書

特許文献5:特開平7-2689号公報

特許文献6:特許第3417744号明細書

特許文献7:特開平10-95738号公報

特許文献8:特開平11-80031号公報

特許文献9:特開平5-255095号公報

非特許文献1:「臨床薬理」23(1), Mar 1992

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0006] 本発明は、皮膚や粘膜に適用して、所要の成分の優れた経皮・経粘膜吸収増進効

果を有した経皮・経粘膜吸収製剤の提供を目的としたものである。

課題を解決するための手段

[0007] 本発明は、上記目的を達すべく検討を重ねた結果、所要の成分とハイドロキシアパタイトを含有させ、経皮、経粘膜吸収組成物を皮膚や粘膜に適用することにより、所要の成分の経皮、経粘膜吸収性を促進させることができることを見出し、本発明を成すに至った。

[0008] 本願に用いるハイドロキシアパタイトは、通常、 $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ なる化学量論組成で示されるが、Ca/Pモル比が1.67にならない非化学量論的な場合であっても、ハイドロキシアパタイトの性質を示し、アパタイト構造を取りうるという特徴がある。

[0009] 本発明においては、化学量論組成及び非化学量論組成のハイドロキシアパタイトのいずれも使用することができ、Ca/Pモル比1.4—1.8のものを使用することができる。

ハイドロキシアパタイトのCa/Pモル比の制御は、原料の塩の調合比及び合成条件の制御にて行う。例えば、ハイドロキシアパタイトの湿式合成法において、合成時にアンモニア水等で水溶液を塩基性に調整すると、Ca/Pモル比が高くなり、水溶液を希酸で中性或いは弱酸性に調整するとCa/Pモル比を低くすることができる。

[0010] 本発明で使用する前記ハイドロキシアパタイトとしては、結晶性及び低結晶性のいずれも使用することができるが、低結晶性或いは非晶質のものが好ましい。

本発明でいう「低結晶性」とは、X線回折ピークが高結晶性の粉体に較べてプロードな結晶質粉体のことを言う。

「非晶質」とは、X線回折パターンが幅広いハローを示し、結晶の特徴を示す回折パターンが得られない微小な粒子からなる粉体をいう。以下、低結晶性のハイドロキシアパタイト、非晶質のハイドロキシアパタイトをそれぞれ、「低結晶性アパタイト」とび「非晶質アパタイト」と称する。

[0011] 本発明で使用する低結晶性アパタイト或いは非晶質アパタイトとしては、例えば、前記したごとく湿式法により合成したアパタイトを凍結乾燥もしくは100°C以下の温度で乾燥したもの、或いは300°C程度以下の温度で焼成したものを使用する。

低結晶性アパタイト或いは非晶質アパタイトは、結晶性の高いハイドロキシアパタイト

ト(以下、「結晶質アパタイト」と称する。)と比較して、粒径の小さい粒子からなる。

[0012] 本発明で使用するハイドロキシアパタイト粒子としては、最大粒径が $1.0 \mu m$ 以下のものが好ましく、最大粒径 $0.1 \mu m$ 以下のものが更に好ましく、最大粒径 $0.05 \mu m$ 以下のものがより好ましい。

平均粒径としては、好ましくは $0.6 \mu m$ 以下、さらに好ましくは $0.07 \mu m$ 以下、より好ましくは $0.04 \mu m$ 以下である。

平均粒径が小さいほど比表面積が大きくなつて、薬剤を吸着する性質が高められるので、粒子の平均粒径の下限は特に限定されないが、たとえば、平均粒径の下限値は $0.01 \mu m$ 程度あることが好ましい。

[0013] ハイドロキシアパタイト粒子を好ましくは最大粒径 $1.0 \mu m$ 以下、さらに好ましくは最大粒径 $0.1 \mu m$ 以下、より好ましくは $0.05 \mu m$ 以下に調整する方法は、粉碎により行なうことが可能である。この際、ハイドロキシアパタイトを最大粒径 $1.0 \mu m$ 以下、好ましくは最大粒径 $0.1 \mu m$ 以下、さらに好ましくは $0.05 \mu m$ 以下に粉碎した後に、所要の成分、及び経皮、経粘膜吸収剤に使用するその他成分、基剤と混合して使用することが可能であるが、粉碎したハイドロキシアパタイトに予め所要の成分を担持させた後、経皮、経粘膜吸収剤に使用するその他成分、基剤との混合を行なうことが、経皮、経粘膜吸収効果の上から、より好ましい。

[0014] 経皮・経粘膜吸収剤に使用するハイドロキシアパタイトの配合量は、所要の成分により異なる為、一概に決めるることは困難であるが、所要の成分に対して $0.1\text{--}1000$ 重量%が好ましく、更に充分な経皮、経粘膜吸収効果を得るため、 $1\text{--}500$ 重量%が、更に $10\%\text{--}200$ 重量%が好適である。

[0015] 本発明のハイドロキシアパタイトを含む製剤を用いると、各種の経皮・経粘膜吸収させる成分を有する経皮・経粘膜吸収製剤に対して、これら成分の経皮あるいは経粘膜への透過性を格段に向上させることができる。

このような本発明に用いられる経皮・経粘膜吸収させる成分としては、各種の薬剤、美容成分などのうち経皮・経粘膜吸収に用いるものであればいずれにも適用可能で、特に限定はない。

具体的には、例えば解熱消炎鎮痛剤、通風・高尿酸血症治療剤、非ステロイド系

抗炎症剤、ステロイド系抗炎症剤、創傷治癒剤、制癌剤、催眠・鎮痛剤、抗不安剤、抗精神病剤、抗うつ剤、抗そう剤、抗ヒスタミン剤、抗てんかん剤、局所麻酔剤、抹消循環障害治療薬、抗パーキンソン病剤、筋弛緩剤、自律神経作用剤・鎮痙剤、抗発汗剤、脳循環・代謝改善剤、強心剤、抗狭心症剤、 β 遮断薬、Ca拮抗薬、抗不整脈剤、降圧剤、血管拡張剤、充血除去剤、血管補強剤、高脂血症治療剤、昇圧剤、呼吸促進剤、気管支拡張剤・喘息治療剤、鎮咳剤、去痰剤、消化性潰瘍治療剤、嚥下剤、制吐剤、止痢・整腸剤、胃健・消化薬、下剤、痔治療薬、神経因性膀胱治療薬、前立腺肥大・頻尿治療薬、腎結石・尿路結石治療薬、利尿薬、利胆剤、糖尿病用剤、下垂体ホルモン剤、副腎皮質ホルモン剤、性ホルモン剤、プロスタグラジン類、甲状腺機能異常治療剤、骨粗鬆症・骨代謝改善剤、アミノ酸類、ビタミン剤、止血剤、抗血栓剤、抗生物質、サルファ剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤、抗HIV剤、寄生虫・原虫用剤、抗リウマチ剤、免疫抑制剤、サンスクリーン剤、抗アレルギー剤、眼科用剤、乾癬治療剤、皮膚軟化剤・皮膚緩和剤、保湿成分、養毛・発毛剤、ペプチドホルモン剤、禁煙補助剤、ダイエット成分、美白成分、老化防止成分、多糖類、植物エキス・精油類、酵素類、ワクチン等が挙げられるが、これらに限定されるものではなく、これらは単独で又は2種以上混合して使用できる。

[0016] 本発明の他の態様は、経皮・経粘膜吸收製剤の製造のための、経皮・経粘膜吸收させる成分及びハイドロキシアパタイトの使用である。該ハイドロキシアパタイトとして、好ましくは前記粒径のハイドロキシアパタイトを用いることができる。

また、本発明に係る疾患の予防または治療方法は、前記、経皮・経粘膜吸收させる成分及びハイドロキシアパタイトを含有する経皮・経粘膜吸收製剤を有効量投与することを特徴とする。さらに、本発明に係る美容、健康の増進方法は、前記経皮・経粘膜吸收製剤を有効量投与することを特徴とする。

以下、本発明で用いることのできる「経皮・経粘膜吸收させる成分」をさらに詳細に述べるが、これらに限定されるものではない。本発明の予防方法、治療方法、あるいは、美容または健康の増進方法において対象となる疾患は、これらの成分に対応する疾患である。

[解熱消炎鎮痛剤]

アスピリン、アセトアミノフェン、イブプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、ジクロフェナクナトリウム、ジフルニサル、ピロキシカム、フェナセチン、フェノプロフェンカルシウム、フェルビナク、フルルビプロフェン、マレイン酸クロルフェニラミン、サリチル酸、サリチル酸メチル等。

[0017] [通風・高尿酸血症治療剤]

コルヒチン、ベンズブロマロン、プロベネシド、スルフィンピラゾン、アロプリノール等。

[0018] [非ステロイド系抗炎症剤]

アスピリン、アセトアミノフェン、イブプロフェン、インドメタシン、エトドラク、サリチル酸、サリチル酸グリコール、ジクロフェナクナトリウム、ジフルニサル、スプロフェン、スリングダク、ケトプロフェン、トルメチンナトリウム、フルルビプロフェン、フェノプロフェン、フェノプロフェンカルシウム、ザルトプロフェン、ピロキシカム、アミノピリン、アンチピリン、スルピリン、オキシフェンブタゾン、ナプロキセン、エトフェナメール、サリチルアミド、スリングダク、トリエタノールアミンサリチルレート、メフェナム酸、フルフェナム酸、メクロフェナム酸、コルヒチン、ブフェキサマク、フェルビナク、ロキソプロフェン、フェンブフェン、ジフルニサル、アルクロフェナック、フェニルブタゾン、ベンダザック等。

[0019] [ステロイド系抗炎症剤]

アムシノイド、吉草酸プレドニゾロン、吉草酸ジフルコルトロン、吉草酸ベタメタゾン、酢酸ベタメタゾン、酢酸デキサメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、デキサメタゾン、ビバル酸フルメタゾン、プロピオン酸ベクロメタゾン、ベタメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、リルシノニド、フルオシノニド、フルオシノロンアセトニド、フルオトメロン、フルドロキシコルチド、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、メチルプレドニゾロンアセテート、ヒドロコルチゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、プロピオン酸クロベタゾール等。

[0020] [創傷治癒剤]

アラントインおよびその誘導体、グリチルリチン酸およびその誘導体、グリチルレチン酸およびその誘導体、 ϵ -アミノカプロン酸、甘草、紫根、アズレン、アズレンスルホン酸ナトリウム、塩化ベルベリン、硫酸ベルベリン、塩化リゾチーム、ヒノキチオール、アロエ等。

[0021] [制癌剤]

シクロフォスファミド、5-フルオロウラシル、塩酸イダルビシン、塩酸エピルビシン、塩酸ブレオマイシン、塩酸ダウノルビシン、塩酸ドキソルビシン、塩酸ピラルビシン、アクトノマイシンC、アドリアマイシン、マイトマシンC、ゲフィチニブ、インターフェロン β 、ビシバニール、6-メルカプトプリン、エトポシド、シスプラチン、カルボプラチン、ネダプラチン、オキザリプラチン、カルボコン、ジノスタチン・スチマラマー、ドキソルビシン、ニムスチンハイドロクロライド、ネオカルチノスタチン、パクリタキセル、メルファラン、トレチノイン、リン酸エストラムスチンナトリウム、ダウノルビシン、ヒドロキシカルバミド、テガフル、メルカプトプリン、L-アスパラギナーゼ、メトレキサート、ソブゾキサン、ブルスルファン、クエン酸タモキシフェン、フルタミド、ユーエフティー、硫酸ペプロマイシン、硫酸ビンプラスチン、ビンクリスチン、硫酸ビンクリスチン、シタラビンオクホスファート、ドキシフルリジン、クロモマイシンA、アセグラトン、アナストロゾール、ウベニメクス、塩酸ファドロゾール水和物、塩酸プロカルバジン、クエン酸トレミフェン、ビカルタミド、メシル酸イマチニブ等。

[0022] [催眠・鎮痛剤]

プロムワレリル尿素、アリルイソプロピルアセチル尿素、エスタゾラム、トリアゾラム、ミダゾラム、フルニトラゼパム、ニメタゼパム、ニトラゼパム、フルラゼパム、ハロキサゾラム、クアゼパム、ゾピクロン、ゾルピデム、ヘキソバルビタール、ペントバルビタール、アモバルビタール、バルビタール、セミコバク酸ブトクタミド、抱水クロラール、プロムワレリル尿素、トリクロルエチルナトリウム、ペルラピン、モルヒネ、硫酸モルヒネ、ヒドロモルフィン、オキシモルフォン、コデイン、ジヒドロコデイン、ナロキソン、ナロルフィン、ペンタゾシン、メサドン、メサドン塩酸塩、プロチゾラム、ハロキサゾラム、フェノバルビタール、塩酸リルマザポン等。

[0023] [抗不安剤]

プロムワレリル尿素、アモバルビタール、ジアゼパム、ニトラゼパム、フルラゼパム、クロチアゼパム、フルトプラゼパム、ロラゼパム、プラゼパム、メダゼパム、プロマゼパム、オキサゼパム、トフィソパム、クロラゼブ酸ニカリウム、フルジアゼパム、アルプラゾラム、エチゾラム、オキサゾラム、クロキサゾラム、メキサゾラム、フルタゾラム、ヒドロキシ

ジン、塩酸ヒドロキシジン、塩酸チオリダジン、クロルジアゼポキシド、パモ酸ピランテル、塩酸クロルプロマジン、マイレン酸レボメプロマジン、ロフラゼプ酸エチル等。

[0024] [抗精神病剤]

アモキサピン、塩酸アミトリプチリン、塩酸ノルトリプチリン、塩酸マプロチリン、塩酸イミプラミン、クロカプラミン、クロルプロマジン、スルピリド、チオリダジン、チミペロン、トリフルオペラジン、ネモナブリド、ハロペリドール、エナント酸フルフェナジン、デカン酸フルフェナジン、デカン酸ハロペリドール、ゾテピン、リスペリドン、フマル酸クエチアピン、オランザピン、マレイン酸トリミプラミン、マレイン酸レボメプロマジン等。

[0025] [抗うつ剤]

アモキサピン、塩酸アミトリプチリン、塩酸イミプラミン、塩酸クロミプラミン、塩酸サフラジン、塩酸ロフェプラミン、塩酸ドスレピン、塩酸トラゾドン、塩酸ノルトリプチリン、塩酸マプロチリン、塩酸ミアンセリン、塩酸ミルナシプラン、マレイン酸トリミプラミン、マレイン酸セチブチリン、マレイン酸フルボキサミン等。

[0026] [抗そう剤]

炭酸リチウム等。

[0027] [抗ヒスタミン剤]

ジフェンヒドラミン、塩酸ジフェンヒドラミン、タンニン酸ジフェンヒドラミン、ラウリル硫酸ジフェンヒドラミン、マレイン酸クロルフェニラミン、酒石酸アリメマジン、塩酸トリプロリジン、塩酸メクリジン、プロメタジン、塩酸プロメタジン、塩酸ホモクロルシクリジン、メキタジン、フマル酸クレマスチン、塩酸イプロヘプチジン、塩酸シプロヘプタジン、テオクル酸ジフェニルピラリン、ナパジシル酸メブドリン、塩酸ジフェニルピラリン、ジメンヒドリナート、塩酸イソペンチジル、マレイン酸ジメチシデン等。

[0028] [抗てんかん剤]

フェノバルビタール、フェノバルビタールナトリウム、メタルビタール、ブリミドン、ヒダントールD, E, F、カルバマゼピン、バルプロ酸ナトリウム、エトトイン、フェニトイイン、トリメタジオン、アセチルフェネトライド、スルチアム、クロナゼパム、ジアゼパム、ニトラゼパム、エトクスシミド、ゾニサミド、アセタゾラミド、ACTH、ビタミンB₆等。

[0029] [局所麻酔剤]

コカイン、アミノ安息香酸エチル、塩酸テトラカイン、プロカイン、塩酸プロカイン、ジブカイン、塩酸ジブカイン、リドカイン、塩酸リドカイン、塩酸オキシブプロカイン、塩酸ブピバカイン、テーカイン、塩酸メピバカイン、塩酸プロピトカイン、オキセサゼイン等。

[0030] [抹消循環障害治療薬]

イノシトールヘキサニコチネート、ヘプロニカート、塩酸トラゾリン、塩酸イソクスプリン等。

[0031] [抗パーキンソン病剤]

レボドーパ、ドロキシドパ、メシル酸ペルゴリド、メシル酸プロモクリプチン、塩酸トリヘキシフェニジル、塩酸タリペキソール、塩酸アマンタジン、塩酸ビペリデン、塩酸ピロヘプチン、塩酸プロフェナミン、塩酸マザチコール、塩酸メチキセン、ビペリデン等。

[0032] [筋弛緩剤]

ジアゼパム、塩化ツボクラリン、塩化スキサメトニウム、臭化パンクロニウム、臭化ベクロニウム、ダントロレンナトリウム、アフロファロン、塩酸エペリゾン、塩酸トルペリゾン、カルバミン酸クロルフェネシン、バクロフェン、塩酸チザニジン、メシル酸ブリジノール、フェンプロバメート、メカルバモール等。

[0033] [自律神経作用剤・鎮痙剤]

塩化ベタネコール、塩化カルプロニウム、塩化アセチルコリン、ネオスチグミン、臭化ピリドステグミン、臭化ジスチグミン、塩化アンベノニウム、塩化エドホロニウム、臭化ブリフィニウム、臭化グルコピロニウム、硫酸アトロピン、臭化メチルアニソトロピン、臭化水素酸スコポラミン、臭化ブチルスコポラミン、メチル硫酸N-メチルスコポラミン、塩酸パバペリン、ヨウ化オキサビウム、臭化バレタメート、塩酸ピペリベート、ロートエキス、臭化ブトロピウム、トレピドン、エトミドリン、臭化メチビジウム、臭化チキジウム、臭化エチルピペタネート、ヨウ化チエモニウム、臭化メチルベナクチジウム、臭化プロパンテリン、塩酸ジシクロベリン、フロプロピオン、マレイン酸エルゴメトリン、トフィンパム等。

[0034] [抗発汗剤]

スコポラミン、プロパンテリンプロマイド、第4級アシロキシメチルアンモニウム塩等。

[0035] [脳循環・代謝改善剤]

シチコリン、アデノシン三リン酸二ナトリウム、 γ -アミノ酪酸、 γ -アミノ- β -ヒドロキシ酪酸、 γ -オリザノール、ホパンテン酸カルシウム、イデベノン、塩酸メクロフェノキサート、塩酸ビフェメラン、塩酸インデロキサジン、マレイン酸リスリド、アニラセタム、塩酸チアブリド、酒石酸イフェンプロジル、塩酸ファスジル、ニセルゴリン、イブジラスト、フマル酸プロビンカミン、ペントキシフィリン、塩酸フルナリジン、塩酸モキシシリト、メシル酸ジヒドロエルゴトキシン、オザグレルナトリウム、フマル酸ニゾフェノン等。

[0036] [強心剤]

ジゴキシン、ジギトキシン、メチルジゴキシン、ラナトシドC、デスラノシド、プロスシラリジン、塩酸ドパミン、塩酸ドブタミン、ドカルバミン、エピネフェリン、ノルエピネフィリン、塩酸イソプレナリン、アムリノン、塩酸オルブリノン、ミルリノン、カルペリチド、アミノフィリン、ジプロフィリン、ベスナリノン、ピモベンダン、クラテグスエキス、トランス・パイオキソカンファー、ユビテカレノン、アミノ酸エチルスルホン、カルペリチド酸等。

[0037] [抗狭心症剤]

ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビト、一硝酸イソソルビト、二硝酸イソソルビト、ニフェジピン、塩酸ニカルジピン、ニルバジピン、ニソルジピン、ニトレングジピン、塩酸マニジピン、塩酸ベニジピン、塩酸バルニジピン、ベシル酸アムロジピン、塩酸エホニジピン、フェロジピン、シルニジピン、塩酸ベラパルミン、塩酸ジルチアゼム、塩酸エタフェノリン、ジピリダモール、トラピジル、ニコランジル、塩酸トリメタジシン、塩酸ジラゼブ等。

[0038] [β 遮断薬]

塩酸プロプラノロール、塩酸ブフェトロール、塩酸ブプラノロール、塩酸アルプレノール、塩酸インデロール、塩酸オクスプレノール、塩酸ブニトロロール、硫酸ペンブトロール、マロン酸ボピンドロール、ピンドロール、塩酸カルテオロール、酒石酸メトプロロール、アテノロール、フマル酸ビソプロロール、塩酸ベタキソロール、塩酸アセプロトロール、塩酸セリプロロール、塩酸ラベタロール、カルベジロール、塩酸ベバントロール、塩酸アモスラロール、塩酸アロチノロール、ニプラジロール、塩酸チリソロール等

[0039] [Ca拮抗薬]

ニフェジピン、塩酸ニカルジピン、ニルバジピン。ニソルジピン、ニトレニジピン、塩酸マニジピン、塩酸ベニジピン、塩酸バルニジピン、塩酸エホニジピン、フェロジピン、シルニジピン、アラニジピン、ベシル酸アムロジピン、塩酸ベラパミル、塩酸ジルチアゼム等。

[0040] [抗不整脈剤]

塩酸オクスプレノール、硫酸キニジン、塩酸プロカインアミド、ジゾピラミド、リン酸ジゾピラミド、アジマリン、コハク酸ジベンゾリン、塩酸ベブリジル、塩酸ピルメノール、塩酸プロプラノール、塩酸リドカイン、塩酸ニフェカラント、塩酸ソタロール、塩酸メキシレチン、塩酸アプリンジン、酢酸フレカイニド、塩酸ピルジカイニド、塩酸プロパフェノン、塩酸アミオダロン、ブレチニウム、塩酸ブフェトロール、塩酸ブプラノロール、塩酸ブクモロール、マレイン酸チモロール、ナドロール、ピンドロール、マロン酸ポピンドロール、塩酸アルブレノロール、塩酸インデノロール、塩酸カルテオロール、硫酸ペンブトロール、塩酸ブニトロロール、酒石酸メトプロロール、アセプトロール、アテノロール、フマル酸ビンプロロール、塩酸ベタキソロール、塩酸セリプロロール、塩酸ラベタロール、塩酸アロチノロール、塩酸アモスラロール、カルベジロール、ニプラジロール、塩酸チリソロール、塩酸ベバンドロール等。

[0041] [降圧剤]

メチルドパ、酢酸グアナベンズ、レセルピン、レシナミン、塩酸グアンファシン、硫酸グアンファシン、塩酸プラゾシン、塩酸ブナゾシン、塩酸テラゾシン、ウラビジル、メシル酸ドキサゾシン、ナシル酸ジヒドロエルゴトキシン、ブラゾシン、アラセプリル、カプトプリル、マレイン酸エナラプリル、塩酸デラプリル、シラザプリル、リシノプリル、塩酸ベナゼプリル、塩酸イミダプリル、塩酸キナプリル、塩酸テモカプリル、トランドラプリル、クロニジン、塩酸クロニジン、グアネチジン、ベタニジン、硫酸グアネチジン、塩酸ヒドラジン、ブドラジン、塩酸トドラジン、カドラジン、ニトロプルシドナトリウム、臭化ヘキサメトニウム、カンシル酸トリメタファン、メチクラン、メチルドパ等。

[0042] [血管拡張剤]

エフロキサート、エタフェノン、オキシフェドリン、カルボクロメン、塩酸ジラゼブ、塩酸

ジルチアゼム、塩酸ベニジピン、塩酸ベラパミル、ニソルジピン、ニトレニジピン、ベシル酸アムロジピン、四硝酸ペントエリスリトール、ニコランジル、ジピリダモール、硝酸イソソルビド、トラピジル、ニトログリセリン、ニフェジピン、プレニラミン、モルシドミン、リシン酸トロールニトラート、イノシトールヘキサニコチネート、インクスピリン、ナイリドリン、クエン酸ニカメタート、ニコチックアルコール、シクランデレート、ヘプロニカート、塩酸トリメタジシン、シンナリジン、ブドララジン、塩酸ヒドララジン、塩酸トドララジン、カドララジン、ニトロプルシドナトリウム、塩酸インクスピリン、硫酸バメタン等。

[0043] [充血除去剤]

エピネフリン、塩酸エピネフリン、塩酸エフェドリン、塩酸テトラヒドロゾリン、塩酸ナフアゾリン等。

[0044] [血管補強剤]

ルチン等。

[0045] [高脂血症治療剤]

クロフィブラーート、クリノフィブラーート、シンフィブラーート、ベザフィブラーート、フェノフィブラーート、ニコモール、ニセリトロール、ニコチン酸トコフェロール、コレステラミン、プロプロコール、プラバスタチンナトリウム、シンバスタチン、フルバスタチンナトリウム、アトルバスタチンカルシウム水和物、クロジブラーートアルミニウム、大豆油不けん化物、精製大豆レシチン、 γ -オリザノール、オキシメトロン、リノール酸エチル、デキストラン硫酸ナトリウムイオウ、ポリエンホスファチジルコリン、エスタラーゼ、イコサベント酸エチル、コレステミド、メリナミド等。

[0046] [昇圧剤]

塩酸ドバミン、塩酸ドブタミン、ドカルバミン、デノバミン、塩酸フェニレフリン、エピネフィリン、ノルエピネフィリン、塩酸ノルフェネフィリン、塩酸エチレフリン、塩酸イソプレナリン、塩酸ミドドリン、ブクラデシンナトリウム、酒石酸水素メタラミノール、塩酸メトキサミン、メチル硫酸アメジニウム等。

[0047] [呼吸促進剤]

塩酸ドキザラム、メドロキシプログステロン、レバロルファン、塩酸ナロキゾン、チオフィリン、ジプロフィリン、塩酸ジメフリン、塩酸イソプレナリン、硫酸オルシプレナリン、

塩酸クロルプレナリン、硫酸テルブタリン、硫酸ヘキソプレナリン、塩酸エフェドリン、塩酸メチルエフェドリン、dl-メチルエフェドリンサッカリネート、塩酸メキシフェナミン、ジモルホラミン、塩酸トリメトキシノール、硫酸サルブタモール、フマル酸フォルモテロール、塩酸ツロブテロール、ツロブテロール、臭化水素酸フェノテロール、塩酸プロテカロール、塩酸クレンブテロール、塩酸マブテロール、硫酸イソプロテロール、ジゴキシン、ジギドキシン、メチルジゴキシン、ラナトシドC、デスマノシド、プロスシラリジン等。

[0048] [気管支拡張剤・喘息治療剤]

チオフィリン、アミノフィリン、コリンチオフィリン、ジプロフィリン、塩酸エフェドリン、塩酸メチルエフェドリン、dl-メチルエフェドリンサッカリネート、塩酸メキシフェナミン、硫酸オルシプレナリン、塩酸クロルプレナリン、塩酸トリメトキシノール、硫酸サルブタモール、硫酸テルブタリン、硫酸ヘキソプレナリン、塩酸イソプラナリン、フマル酸フォルモテロール、ツロブテロール、塩酸ツロブテロール、臭化水素酸フェノテロール、塩酸プロカテロール、塩酸クレンブテロール、塩酸マブテロール、サルブタモール、テルブタリン、ツロブテロール、フェノテノール、プロカテロール、クレンブテロール、硫酸イソプロテロール、クロモグリル酸ナトリウム、トラニラスト、ペミノラスト、フマル酸ケトチフェン、アゼラスチン、プロピオン酸ベクロメタゾン、臭化イプラトロピウム、臭化フルトロピウム、臭化オキシトロピウム、ニフェジピン、ニトレンジピン、塩酸マニジピン、塩酸ベニジピン、塩酸バルニジピン、ベシル酸アムロジピン、塩酸エホニジピン、フェロジピン、シルニジピン、塩酸ベラパミル、塩酸ジルチアゼム等。

[0049] [鎮咳剤]

ノスカピン、リン酸ジメモルファン、ヒベンズ酸チペビシン、クエン酸オキセラジン、グアイフェネシン、臭化水素酸デキストロメトルファン、クエン酸ペントキシベリン、塩酸エプラジノン、塩酸ホミノベン、クロベラスチン、塩酸クロフェダノール、リン酸ベンプロベリン、ノスカピン、桜皮エキス、シャゼンソウ、キョウニン等。

[0050] [去痰剤]

塩酸L-メチルシステイン、アセチルシステイン、塩酸プロムヘキシン、カルボシステイン、フドステイン、塩酸アンブロキソール、アンモニア・ウイキョウ精、セネガ等。

[0051] [消化性潰瘍治療剤]

シメチジン、塩酸ラニチジン、ファモチジン、オメプラゾール、オメプラゾールナトリウム、ランソプラゾール、ラベプラゾールナトリウム、塩酸ロキサチジンアセテート、ニザチジン、ラフチジン、塩酸ピレンゼピン、プログルミド、セクレチン、ウロガストロン、酸化マグネシウム、沈降炭酸カルシウム、乾燥水酸化アルミニウムゲル、メタケイ酸アルミニ酸マグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、ヒドロタルサイト、スクラルファート、アズレン、エグアレンナトリウム、アルジオキサ、ゲファルナート、テプレノン、オルノプロスチル、塩酸セトラキサート、スルピリド、マレイン酸イルソグラジン等。

[0052] [嚥下剤]

硫酸マグネシウム、硫酸ナトリウム、クエン酸マグネシウム、人工カルルス塩、カルメロースナトリウム、ヒマシ油、ビザコジル、ピコスルファートナトリウム、フェノバリン、センナエキス、センノシド等。

[0053] [制吐剤]

クロルプロマジン等。

[0054] [止痢・整腸剤]

塩酸ロペラミド、次硝酸ビスマス、タンニン酸アルブミン、塩化ベルベリン、硫酸ベルベリン、タンニン酸ベルベリン、天然ケイ酸アルミニウム、チラクターゼ、 β -ガラクトシダーゼ、臭化メベンゾラート、ポリカルボフィルカルシウム、アカメガシワ、サラゾスルファピリジン、メサラジン、ビフィズス菌、カゼイ菌、酪酸菌、ラクトミン、耐性乳酸菌、感想酵母、ジメチコン等。

[0055] [胃健・消化薬]

メクロプラミド、ドンペリドン、シサブリド、塩酸イトブリド、クエン酸モサブリド、マレイン断トリメブチン、ジアスターーゼ、パンクレアチン等。

[0056] [下剤]

カルメロースナトリウム、ヒマシ油、ビザコジル、ピコスルファートナトリウム、フェノバリン、センナエキス、センノシド等。

[0057] [痔治療薬]

トリベノシド、ヘモリンガル、メリロートエキス、サーカネッテン、フェノール等。

[0058] [神経因性膀胱治療薬]

塩酸オキシブチニン、塩酸プロピペリン、塩酸フラボキサート等。

[0059] [前立腺肥大・頻尿治療薬]

オキセンドロン、カプロン酸ゲストノロン、酢酸クロルマジノン、パラプロスト、エビプロスタット、アリルエストレノール、塩酸タムスロシン、ナフトビジル、セルニチンポーレンエキス等。

[0060] [腎結石・尿路結石治療薬]

ウラジロガシエキス等。

[0061] [利尿薬]

トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、インダパミド、トリパミド、クロルタリドン、メチクラン、メフルシド、フロセミド、ブメタニド、エタクリン酸、ピレタニド、アゾセミド、トラセミド、スピロノラクトン、トリアムテレン、カンレノ酸カリウム、アセタゾラミド、イソソルビド等。

[0062] [利胆剤]

ヒメクロモン、アネトールトリチオン、オサルミド等。

[0063] [糖尿病用剤]

インスリン、トルペタミド、クロルプロパミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、トラザミド、グリベンクラミド、グリクラジド、グリメピリド、グリブジール、塩酸ブホルミン、塩酸メトホルミン、塩酸ビオグリタゾン、ナテグリニド、アカルボース、ボグリボース、エパルレスタット等。

[0064] [下垂体ホルモン剤]

ゾマトロピン、メカセルミン、酢酸テトラコサクチド、下垂体性ゴナドトロピン、血清性ゴナドトロピン、胎盤性ゴナドトロピン、バンプレシン、酢酸デスマプレシン、オキシトシン等。

[0065] [副腎皮質ホルモン剤]

酢酸コルチゾン、ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、酢酸フルドロコルチゾン、プレドニゾロン、酢酸プレドニゾロン、ブチル酢酸プレドニゾロン、コハク酸プレドニゾロンナトリウム、リ

ン酸プレドニゾロンナトリウム、酢酸ハロプレドン、メチルプレドニゾロン、酢酸メチルプレドニゾロン、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、トリアムシノロン、酢酸トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、パルミチン酸デキサメタゾン、ベタメタゾンとリン酸ベタメタゾンの合剤、ベタメタゾン、リン酸ベタメタゾンナトリウム、酢酸パラメタゾン、プロピオン酸ベクロメタゾン等。

[0066] [性ホルモン剤]

エストラジオール、 17β -エストラジオール、安息香酸エストラジオール、プロピオン酸エストラジオール、吉草酸エストラジオール、エチニルエストラジオール、エストリオール、プロピオン酸エストリオール、安息香酸酢酸エストリオール、結合型エストロゲン、ホスフェストロール、プログステロン、ノルテストステロン、カプロン酸ゲストノロン、ノルエチステロン、酢酸ノルエチステロン、プレグナンジオール、プロピロン酸テストステロン、エナント酸テストステロン、カリジノゲナーゼ、プラステロン硫酸ナトリウム、アルプロスタジル、ベラプロストナトリウム、エボプロステノールナトリウム、ゲメプロスト、ジノプロスト、ジノプロストロメタミン、ジノプロストンベータデクス、酢酸シプロテロン、メチルテストステロン、フルオキシメステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、クエン酸クロミフェン、シクロフェニル、ダナゾール、酢酸ゴセレリン、酢酸ブセレリン、酢酸ナファレリン、メシル酸プロモクリブチン、テルグリド等。

[0067] [プロスタグラジン剤]

プロスタグラジン $F_2\alpha$ 、プロスタサイクリン、プロスタグラジン E_1 、プロスタグラジン E_2 、アプロスタジル、ベラプロストナトリウム、ゲメプロスト、ジノプロストン、ジノプロスト、ジノプロストロメタミン、5-フルオロプロスタサイクリン、7-フルオロプロスタサイクリン等。

[0068] [甲状腺機能異常治療剤]

レボチロキシンナトリウム、リオチロニンナトリウム、乾燥甲状腺、チアマゾール、プロピルチオウラシル等。

[0069] [骨粗鬆症・骨代謝改善剤]

アルファカルシドール、カルシトリオール、メナテトレノン、エルカトニン、サケカルシ

トニン、アレンドロ酸ナトリウム水和物、エチドロン酸二ナトリウム、パミドロン酸二ナトリウム、インカドロン酸二ナトリウム、イプリフラボン等。

[0070] [アミノ酸類]

L-アスパラギン酸およびその塩、アミノエチルスルホン酸等。

[0071] [ビタミン剤]

パルミチン酸レチノール、アルファカシドール、塩酸チアミン、リボフラビン、パンテノール、シアノコバラミン、塩酸ピリドキシン、ニコチン酸、葉酸、パントテン酸カルシウム、アスコルビン酸、酢酸トコフェロール、ニコチン酸トコフェロール、ビオチン、フィトナジオン、その他複合ビタミン剤等。

[0072] [止血剤]

カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム、メシル酸アドレノクロムグアニルヒドラゾン、 ϵ -アミノカプロン酸、トラネキサム酸、ポリドカノール、オレイン酸モノエタノールアミン、ヘモコアグラーゼ、トロンビン等。

[0073] [抗血栓剤]

複合型エストロゲン、ウロキナーゼ、チソキナーゼ、アルテプラーゼ、ナサルプラーゼ、ナテプラーゼ、モンテプラーゼ、パミテプラーゼ、バトロキソビン、塩酸チクロピジン、シロスタゾール、リマプロストアルファデクス、オザグレルナトリウム、アルガトロバン、イコサペント酸エチル、塩酸サルポグレラート、ヘパリンカルシウム、ヘパリンナトリウム、硫酸プロタミン、ダルテパリンナトリウム、ワルファリン、ワルファリンカルシウム、クエン酸ナトリウム、アンチトロピン3(遺伝子組替え)、エポエチンアルファ(遺伝子組替え)、エポエチンベータ(遺伝子組替え)、レノグラスチム、フィルグラスチム、ナルトグラスチム等。

[0074] [抗生物質]

ペニシリンG、ペニシリンV、ベンジルペニシリンカルシウム、ベンジルペニシリンベンザチン、フェネチシリソカリウム、クロキサシリソナトリウム、フルクロキサシンナトリウム、アンピシリソ、アモキシリソ、ヘタシリソ、シクラシリソ、カルベニシリソ、塩酸タランピシリソ、チカルシリソナトリウム、スルベニシリソ、スルベニシリソナトリウム、カリンダシリソナトリウム、ピペラシリソナトリウム、塩酸ビブメシリナム、トシリ酸スルタミシリソ

、クラブラン酸カリウム、フェノキシメチルペニシリンカリウム、フェノキシメチルペニシリン、ジクロキサシリソナトリウム、オキサシリソ、クロキサシリソ、クラブラン酸カリウム・チカルシリソナトリウム、スルバクタムナトリウム、アンピシリソ、アンピシリソナトリウム、セファロリジン、セファゾリソ、セファログリジン、ベンザチソ、セファロチソナトリウム、セファレキジン、セファマンドールナトリウム、セブロキシナトリウム、セファタキシムナトリウム、セフチゾキシムナトリウム、セフタジジム、セフペペラゾンナトリウム、ラタモキセフナトリウム、フロモキセナトリウム、アズトレオナム、カルモナムナトリウム、メロペネム、イミネペム、シラスタチソナトリウム、パニペネム、ベタニプロン、硫酸ゲンタマイシン、硫酸カナマイシン、トブライマイシン、ストレプトマイシン、ジベカシン、ラジオマイシン、ホスホマイシン、塩酸バンコマイシン、塩酸テトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、ジメチルクロルテトラサイクリン、ドキシサイクリン、ミノサイクリン、エリスロマイシン、ロイコマイシン、ショサマイシン、キタサマイシン、ロキシスロマイシン、塩酸リンコマイシン、クリンダマイシン、ミカマイシン、グラミシジン、グラミシジンS、カプレオマイシン、サイクロセリソ、エンビオマイシン、リファンビジン、ナイスタチソ、トリコマイシン、フォスフォノマイシン、アムホテリシンB、クロラムフェニコール、チアンフェニコール、グリセオフルビン、バリオチソ、ピロールニトリソ、シッカニン、ニトロフラントイン、セファメジン等。

[0075] [サルファ剤]

酢酸マフェニド、スルファジアジン、スルファジアジン銀、フルファメトキサゾールナトリウム、スルファジメトキジン、スルファメトキサゾール、スルファモノメトキジン、スルフィソミジン、スルフィソミジンナトリウム等。

[0076] [抗真菌剤]

ナフチオメート、クロトリマゾール、塩酸クロコナゾール、硝酸イソコナゾール、硝酸スルコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール、ミコナゾール、ケトコナゾール、チオコナゾール、ビフォナゾール、グリセオフルビン、シッカニン、トリコマイシン、ピマリシン、アムホテリシンB、ナイスタチソ、ピロールニトリル、エキサラミド、トルシクラート、バリオチソ、ハロプロジン、フェニルヨードウデシレート、フルシトシン、塩酸テルビナフィン、ナフテイフィン、オクトピロックス、シクロピロックス、オラミン、アシクロビル、イドクスウリジン等。

[0077] [抗ウイルス剤]

アシクロビル、塩酸パラシクロビル、ビタラビン、ガンシクロビル、アマンダシン、ビダラビン、イノシンプラノベスク、塩酸アマンタジン、リン酸オセルタミビル、リバビリン等。

[0078] [抗HIV剤]

ジドブジン、アジドチミジン、サニルブジン、ザルシタビン、ジダノシン、ラミブジン、硫酸アバカビル、エファビレンツ、ネビラビン、メシル酸デラビルジン、サキナビル、メシル酸サキナビル、メシル酸ネルフィナビル、リトナビル、硫酸インジナビル、アンプレナビル等。

[0079] [寄生虫・原虫用剤]

キニーネ、メトロニダゾール、チニダゾール、スルファドキシン、ピリメタミン、塩酸メプロキン、バモ酸ピランテル、メベンダゾール、チアベンダゾール、クエン酸ジエチルカルバマジン、プラジカンテル、イセチオノ酸ベンタミジン等。

[0080] [抗リウマチ剤]

ブシラミン、サラゾスルファビリジン、ペニシラミン、アクタリット、ロベンザリット、金チオリンゴ酸ナトリウム、オーラノフィン、D-ペニシラミン、ファルネシル酸プレドニゾロン等。

[0081] [免疫抑制剤]

シクロスボリン、アザチオプリン、ミゾリビン、ムロモナブ-CD3、タクロリムス水和剤、塩酸グスペリムス、ミコフェノール酸モフェチル、メソトレキサート、シクロフォスファミド等。

[0082] [サンスクリーン剤]

p-アミノ安息香酸、p-ジメチルアミノ安息香酸等。

[0083] [抗アレルギー剤]

ジプロヘプタジンハイドロクロライド、トラニラスト、クロモグリク酸ナトリウム、アンレキサノクス、レピリナスト、タザノラスト、ペミロラストカリウム、フマル酸ケトチフェン、オキサトミド、メキタジン、塩酸フェキソフェナジン、エバスチン、塩酸セチリジン、ザフィルルカスト、モンテルカストナトリウム、フマル酸エメダスチン等。

[0084] [眼科用剤]

コンドロイチン硫酸ナトリウム、メチル硫酸ネオスチグミン、グルタチオン、臭化ジスチグミン、クロモグリク酸ナトリウム等。

[0085] [乾癬治療剤]

メキサレン等。

[0086] [皮膚軟化剤・皮膚緩和剤]

ヒドロキノン、ヘパリン、尿素、コンドロイチン硫酸等。

[0087] [保湿成分]

セラミド、ヒアルロン酸、コエンザイムQ10、イソフラボン、リビジュア、セリシン等。

[0088] [養毛・発毛剤]

塩酸カルプロニウム、ミノキシジル、セファランチン、センブリエキス、ビタミンE誘導体、ニンジンエキス、ニコチン酸アミド、ニコチン酸ベンジル、苦参エキス、チクセツニンジン、ビオチン、ペントデカノン酸グリセリド、アセチルメチオニン、イノシトール、L-セリン、塩酸ピリドキシン、パントテン酸カルシウム、安息香酸エストラジオール、エチニルエストラジオール、ジエチルスチルベストロール、テストステロン、メチルテストステロン、ヒドロコルチゾン、ジフェンヒドラミン、カシュウ、タカナール等。

[0089] [ペプチドホルモン剤]

インシュリン、アンジオテンシン、バゾプレッシン、フェリプレシン、プロチレリン、ゴナドトロピン放出ホルモン、コルチコトロピン、プロラクチン、ゾマトロピン、サイロトロピン、黄体形成ホルモン、カルシトニン、カリクレイン、パラサイリン、グルカゴン、オキシトシン、ガストリン、セクレチン、血清性腺刺激ホルモン等。

[0090] [禁煙補助剤]

ニコチン、塩酸プロピオニン等。

[0091] [ダイエット成分]

ガルシニア、カプサイシン、シトラス、ギムネマ、グアバ、メリロート、青パパイヤエキス、ナイアシン、サイリウム等。

[0092] [美白成分]

ハイドロキノン、アルファアルブチン、ビタミンC、コウジ酸、エラグ酸、カミツレエキス、ルシノール等。

[0093] [老化防止成分]

コエンザイムQ10、メラトニン、DHEA、トレチノイン、アホエングリセリル等。

[0094] [多糖類]

ヘパリン、コンドロイチン硫酸ナトリウム等。

[0095] [植物エキス・精油類]

アカネコン、アカブドウ、アガリクス、アケビ、アザミ、アシタバ、アセンヤク、アボガド、アルテア、アルニカ、アロエベラ、イカリソウ、イズイ、イチョウ葉、イランイラン、ウイキョウ、ウコン、ウツコウ、ウバイ、ウヤク、ウヨリョウ、エゾウコギ、エンゴサク、オウギ、オウゴン、オウパク、オウレン、オオバコ、オリーブ、オレンジ、オトギリソウ、カイギソウ、カイトウヒ、カゴソウ、カシ、カシュウ、カッコウ、カッコン、カッセキ、カミツレ、カヤ、カロニン、カンゾウ、カンレンソウ、キヨウ、キクカ、キジツ、キナ、キャットニップ、キュウニン、キュウリ、ギョクチク、ギンオウシ、キンセンソウ、クジン、グレープフルーツ、ケイガイ、ケイシ、ケイヒ、ケツジツ、ケツメイシ、ゲンチアナ、ゲンノショウコ、コウブシ、コウボク、ゴオウ、ゴカヒ、ココナッツ、コショウ、コバイシ、コハク、小麦胚芽、コンフリー、サイシン、サイプレス、サフラン、サンザシ、サンショウ、ジオウ、シカラク、シコン、シソ、シソシ、シトロネラ、シナノキ、シナモン、シモツケソウ、シャクセキシ、シャクヤク、シラカバ、スギナ、セイジ、セイヒ、セキシャク、セサミ、セッケツメイ、ゼニアオイ、ゼラニウム、センカクソウ、センキュウ、セントジョンズワート、ソウハクヒ、ターメリック、ダイオウ、ダイズエキス、ダイズ発酵エキス、タイソウ、タイム、茶エキス、チョウジ、チンピ、ティートウリー、テンジクオウ、甜茶、田七人参、トウガン、トウキ、トウキンセンカ、トウチュウカソウ、トウニン、トウヒ、ドクダミ、トシシ、トチュウ、トルメンチラ、ニンジン、ニンニク、ネズミモチ、ネロリ、バクガ、ハクセンピ、ハクトウオウ、バクモントウ、バジル、パセリ、ハトムギ、バニラ、ハマボウフウ、ハマメリス、バラ、ヒース、ピクノジェノール、ヒシ、ヒノキチオール、ビヤクダン、ビワ、ビンロウジ、ブクリョウ、ブシ、ブルーベリー、ベタイン、ベニバナ、ペペermint、ヘンナ、ホウセンカエキス、ボウフウ、ボタン、ホップ、ホホバ、ポンカン果実、マオウ、松葉、マロニエ、マンダリン、ミント、メシバコブ、メリッサ、モクゾク、モッコウ、もも葉、ヤグルマソウ、ヤマブシタケ、ユーカリ、ユキノシタ、ユズ、ヨクイニン、ヨモギ、ラカンカ、ラベンダー、ルイボス、レモン、レモングラス、レモンバーベナ、レ

ンギョウ、ローズウッド、ローズヒップ、ローズマリー等。

[0096] [酵素類]

トリプシン、パパイン、プロテアーゼ、セラペプターゼ、リゾチーム、プロメライン、ストレプトキナーゼ、プラスミン、ウロキナーゼ、 α -キモトリプシン、セラチオペプチターゼ、セミアルカリペプチターゼ、塩化リゾチーム等。

[0097] [ワクチン]

黄熱、麻疹、風疹、水痘、結核、ポリオ、コレラ、腸チフス、狂犬病、日本脳炎、肝炎、ジフテリア、百日咳、破傷風、インフルエンザ、ペスト、ダニ媒介脳炎、髄膜炎等。

[0098] また本発明に用いられる剤形は特に制限は無く、従来皮膚、粘膜に接触する形で使用されている剤形、例えばクリーム剤、軟膏剤、液剤、リニメント剤、ローション剤、乳剤、粉剤、泡剤、テープ剤、パッチ剤、パップ剤、プラスター剤、坐剤、点鼻剤、点眼剤、腔剤、歯磨剤、チューインガム等、任意の剤形とすることができる。

[0099] 以下に本発明の実施例について説明するが、本発明の範囲がこれによって限定されるものではない。

発明の効果

[0100] 本発明によれば、皮膚や粘膜に適用して、所要の成分の経皮、経粘膜吸収性が増進された経皮、経粘膜吸収製剤が提供される。

発明を実施するための最良の形態

[0101] 以下、本発明を実施例により詳細に説明する。

実施例

[0102] [実施例1 粒径の異なるハイドロキシアパタイト(以下HAP)の皮膚透過性比較試験]
]

粒径の異なるHAPの皮膚透過性に関する実験は、藤井の方法(2)を改良して行なった。

実験には、埼玉実験動物供給所から購入した8週令の雌ヘアレスラットを用いた。ラットの腹部皮膚を取り、注意深く脂肪を除去した後、実験まで-80°Cで保存した。透過性試験には、凍結した皮膚を室温に約30分間放置し、自然解凍したFull-thickness skinを用いた。

皮膚透過試験には、藤井の開発した改良Franz型セルを用いた。セルは、皮膚を間に挟んで、試料を挿入する上部チャンバー:ドナー相(角質層側)と、下部チャンバー:レセプター相(真皮側)となるようにからなるように装着し、レセプター相側には等張リン酸緩衝液(pH 7.1)16mlを37°Cに保ち、スターラーで攪拌した。ドナー相には、0.5mlの試料を添加し、実験中は上部をラボフィルムにてシールした。

[0103] ドナー相に添加する試料は、無処置対照群として、何も加えない等張リン酸緩衝液を比較(比較試験例1)とし、最大粒径が0.05 μm以下(平均粒径約0.03 μm)のHAPを等張リン酸緩衝液に1%懸濁したもの(試験例1-1)、最大粒径が0.1 μm以下(平均粒径約0.06 μm)のHAPを等張リン酸緩衝液に1重量%懸濁したもの(試験例1-2)、最大粒径が1 μm以下(平均粒径約0.5 μm)のHAPを等張リン酸緩衝液に1重量%懸濁したもの(試験例1-3)、及び最大粒径20 μm(平均粒径約8 μm)のHAPを等張リン酸緩衝液に1重量%懸濁したもの(試験例1-4)を使用して試験を行なった。

今回の実験では、各試料において、24時間後のレセプター相のカルシウム量を測定し、計算により皮膚を透過したHAP量とし、その結果を表1に示した。各イオンの測定は、ICPを用いた。

[0104] [表1]

	H A P 皮膚透過率
試験例 1 - 1	98%
試験例 1 - 2	94%
試験例 1 - 3	75%
試験例 1 - 4	32%
比較試験例 1	0.7%

[0105] 表1から粒径の大きなHAPに比べて、最大粒径1 μm以下のHAP、更に最大粒径0.1 μm以下のHAPの皮膚透過率が格段に良いことが認められる。HAPを含まない比較例1においても若干のカルシウムが測定された為にHAP量として記したが、これは皮膚内に存在するカルシウムを測定したものである。

[0106] [実施例2 粒径の異なるHAPの粘膜透過性比較試験]

実験には、8週令の雌のゴールデンハムスターを用いた。麻酔の影響を避けるため

動物を断頭により屠殺後、直ちに口腔粘膜を採取した。採取後、乾燥させないように十分に注意しながら、粘膜から基底膜までを採取した。

粘膜透過性試験には、改良Franz型セルを用いた。セルは、試料を挿入する上部チャンバー(ドナー相)と口腔粘膜を間に挟んで、下部チャンバー(レセプター相)からなり、レセプター相はカナマイシンを添加した等張リン酸緩衝液(pH 7.1)16mlを37°Cに保ち、スターラーで攪拌した。ドナー相には、0.5mlの試料を添加し、実験中は上部をラボフィルムにてシールした。

[0107] ドナー相に添加する試料は、無処置対照群として、何も加えない等張リン酸緩衝液を比較(比較試験例2)とし、最大粒径が0.05 μ m以下(平均粒径約0.03 μ m)のHAPを等張リン酸緩衝液に1重量%懸濁したもの(試験例2-1)、最大粒径が0.1 μ m以下(平均粒径約0.06 μ m)のHAPを等張リン酸緩衝液に1重量%懸濁したもの(試験例2-2)、最大粒径が1 μ m以下(平均粒径約0.5 μ m)のHAPを等張リン酸緩衝液に1重量%懸濁したもの(試験例2-3)、及び最大粒径20 μ m(平均粒径約8 μ m)のHAPを等張リン酸緩衝液に1重量%懸濁したもの(試験例2-4)を使用して試験を行なった。

今回の実験では、各試料において、24時間後のレセプター相のカルシウム量を測定し、計算により粘膜を透過したHAP量とし、その結果を表2に示した。各イオンの測定は、ICPを用いた。

[0108] [表2]

	H A P 粘膜透過率
試験例 2 - 1	95%
試験例 2 - 2	89%
試験例 2 - 3	68%
試験例 2 - 4	22%
比較試験例 2	0.9%

[0109] 表2から粒径の大きなHAPに比べて、最大粒径1 μ m以下のHAP、更に最大粒径0.1 μ m以下よりも小さな粒径のHAPの粘膜透過率が格段に良いことが認められる。

[0110] [薬剤透過性試験用組成物の調整]

HAP粒子径による薬剤透過性比較試験用の組成物を表3に示す。インドメタシンは水に不溶の為、エタノールを用いて試験用組成物の調整を行なった。また比較としてHAPを含まない組成物を作成した(比較例1)。

[0111] [表3]

	実施例3	実施例4	実施例5	比較例1
インドメタシン	1%	1%	1%	1%
エタノール	40%	40%	40%	40%
ハイドロキシアパタイト (最大粒径0.1μm以下)	1%	—	—	—
ハイドロキシアパタイト (最大粒径1μm以下)	—	1%	—	—
ハイドロキシアパタイト (最大粒径20μm以下)	—	—	1%	—
精製水	残量	残量	残量	残量
合計	100%	100%	100%	100%

[0112] HAP配合量による薬剤透過性比較試験用の組成物(軟膏)を表4、表5に示す。実施例9は、インドメタシンとHAPを予め攪拌機で混合した後で、他剤との混合を行なった実施例10は、全ての剤を同じに混合して用いた。比較として、HAPを薬剤の1500重量%配合した組成物(比較例2)、及びHAPを含まない組成物(比較例3)を作成した。

[0113] [表4]

	実施例6	実施例7	実施例8	実施例9	実施例10
インドメタシン	1%	1%	1%	1%	1%
白色ワセリン	25%	25%	25%	25%	25%
ステアリルアルコール	22%	22%	22%	22%	22%
プロピレングリコール	12%	12%	12%	12%	12%
ラウリル硫酸ナトリウム	1%	1%	1%	1%	1%
ハイドロキシアパタイト (最大粒径0.1μm以下)	0.001%	0.01%	0.1%	1%	1%
精製水	残量	残量	残量	残量	残量
合計	100%	100%	100%	100%	100%

[0114] [表5]

	実施例11	実施例12	実施例13	比較例2	比較例3
インドメタシン	1%	1%	1%	1%	1%
白色ワセリン	25%	25%	25%	25%	25%
ステアリルアルコール	22%	22%	22%	22%	22%
プロピレングリコール	12%	12%	12%	12%	12%
ラウリル硫酸ナトリウム	1%	1%	1%	1%	1%
ハイドロキシアパタイト (最大粒径0.1μm以下)	2%	5%	10%	15%	—
精製水	残量	残量	残量	残量	残量
合計	100%	100%	100%	100%	100%

[0115] [試験例3 HAP粒子径によるインドメタシンの皮膚透過性比較試験]

実験は、ヘアレスラットの腹部皮膚を用いて行なった。

レセプター(真皮側)相側の溶液は、等張リン酸緩衝液(pH 7.1)16mlを37°Cに保ち、スターラーで攪拌した。ドナー(角質層側)相側に、実施例3ー5、及び比較例1の試料を各々1g添加(適用面積3.14cm²)し、上部をラボフィルムにてシールした(試験例3ー1ー3ー3、及び比較試験例3)。

[0116] 試験開始後、1, 3, 6, 12, 24時間後に採取したレセプター溶液中の薬物濃度を高速液体クロマトグラフィーにより定量して皮膚を透過した薬物量を測定した。その結果を表6に示す。表中の数値は、皮膚透過量(μg/cm²)を表す。

[0117] [表6]

時間	試験例3ー1 (実施例3)	試験例3ー2 (実施例4)	試験例3ー3 (実施例5)	比較試験例3 (比較例1)
1	44.7	7.9	4.6	2.3
3	140.0	23.8	8.2	6.4
6	250.6	56.1	19.5	10.0
12	391.2	139.4	47.2	16.1
24	545.8	370.1	153.3	62.5

[0118] [試験例4 HAP粒子径によるインドメタシンの粘膜透過性比較試験]

実験は、ゴールデンハムスターの口腔粘膜を用いて行なった。

レセプター(基底側)相側の溶液は、等張リン酸緩衝液(pH 7.1)16mlを37°Cに保ち、スターラーで攪拌した。ドナー(粘膜側)相側に、実施例3ー5、及び比較例1の試料を各々1g添加(適用面積3.14cm²)し、上部をラボフィルムにてシールした(試験例4ー1ー4ー3、及び比較試験例4)。

[0119] 試験開始後、1, 3, 6, 12, 24時間後に採取したレセプター溶液中の薬物濃度を高速液体クロマトグラフィーにより定量して皮膚を透過した薬物量を測定した。その結果を表7に示す。表中の数値は、粘膜透過量($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)を表す。

[0120] [表7]

時間	試験例4-1 (実施例3)	試験例4-2 (実施例4)	試験例4-3 (実施例5)	比較試験例4 (比較例1)
1	30.6	5.4	2.8	1.2
3	95.5	19.9	4.3	2.5
6	186.3	48.7	11.9	6.3
12	332.8	127.2	33.0	11.1
24	512.7	311.6	98.1	37.4

[0121] [試験例5 HAP配合量によるインドメタシンの皮膚透過性比較試験]

実験は、ヘアレスラットの腹部皮膚を用いて行なった。

レセプター(真皮側)相側の溶液は、等張リン酸緩衝液(pH 7.1)16mlを37°Cに保ち、スターラーで攪拌した。ドナー(角質層側)相側に、実施例6-13、及び比較例2、3の試料を各々1g添加(適用面積3.14cm²)し、上部をラボフィルムにてシールした(試験例5-1-5-8、及び比較試験例5-1-5-2)。

[0122] 試験開始後、24時間後に採取したレセプター溶液中の薬物濃度を高速液体クロマトグラフィーにより定量して皮膚を透過した薬物量を測定した。その結果を表8に示す。表中の数値は、皮膚透過量($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)を表す。

[0123] [表8]

	皮膚透過量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
試験例5-1	189.2
試験例5-2	237.4
試験例5-3	275.7
試験例5-4	315.8
試験例5-5	280.1
試験例5-6	284.3
試験例5-7	279.0
試験例5-8	270.5
比較試験例5-1	251.4
比較試験例5-2	21.9

[0124] HAP無配合の比較試験例5-2の薬剤の皮膚透過量に比べて、薬剤に対するHA

Pの配合量が0.1重量%である試験例5-1の薬剤の皮膚透過量が大きく促進されており、更に薬剤に対するHAPの配合量が10重量%である試験例5-3～薬剤に対するHAPの配合量が200重量%である試験例5-6(表4及び表5参照)では、薬剤の皮膚透過量が有意に促進されている。また薬剤とHAPを予め攪拌機で混合した後で他剤との混合を行なった組成物での試験例5-4では、特に大きな薬剤の皮膚透過量を示した。

[0125] [実施例14 各種薬剤の皮膚透過性試験]

各種薬剤透過性試験用の組成物(実施例14-1～14-16)を表9に示す。比較として各組成物のHAPを含まない組成物(比較例4-1～4-16)を作成した。

[0126] [表9]

成分		配合量 (%)
実施例 14-1	塩酸ナロキゾン	1.0
	HAP	0.1
	グリセリン	10.0
	精製水	残部
実施例 14-2	インスリン	1.0
	HAP	0.01
	デキストリン	5.0
	精製水	残部
実施例 14-3	アジドチミジン	1.0
	HAP	1.0
	エタノール	10.0
	精製水	残部
実施例 14-4	塩酸エベリゾン	1.0
	HAP	0.1
	精製水	残部
	塩酸エフェドリン	1.0
実施例 14-5	HAP	0.01
	精製水	残部
	テカシ酸フルフェナジン	1.0
	HAP	2.0
実施例 14-6	エタノール	5.0
	精製水	残部
	コルヒチン	1.0
	HAP	0.1
実施例 14-7	エタノール	2.0
	精製水	残部
	バルブロ酸ナトリウム	1.0
	HAP	3.0
実施例 14-8	精製水	残部
	硫酸アトロビン	1.0
	HAP	1.0
	精製水	残部
実施例 14-9	塩酸メクロフェノキサート	1.0
	HAP	0.01
	精製水	残部
	塩酸トリメタジジン	1.0
実施例 14-11	HAP	0.1
	精製水	残部
	塩酸トドララジン	1.0
	HAP	1.0
実施例 14-12	精製水	残部
	クロフィブロート	1.0
	HAP	5.0
	エタノール	1.0
実施例 14-13	精製水	残部
	ジノプロスト	1.0
	HAP	0.5
	エタノール	2.0
実施例 14-14	精製水	残部
	ニコチン	1.0
	HAP	3.0
	精製水	残部
実施例 14-15	ナイアシン	1.0
	HAP	0.1
	精製水	残部
	レセプター(真皮側)相側の溶液は、等張リン酸緩衝液(pH 7.1)16mlを37°Cに保	
実施例 14-16	持しておいた。	

[0127] [試験例6 各種薬剤の皮膚透過性比較試験]

皮膚透過性試験は、ヘアレスラットの腹部皮膚を用いて行なった。

レセプター(真皮側)相側の溶液は、等張リン酸緩衝液(pH 7.1)16mlを37°Cに保

ち、スターラーで攪拌した。ドナー(角質層側)相側に、実施例14-1-14-16、及び比較例4-1-4-16の試料を各々1g添加(適用面積3.14cm²)し、上部をラボフィルムにてシールした(試験例6-1-6-16、及び比較試験例6-1-6-16)。

[0128] 試験開始後、24時間後に採取したレセプター溶液中の薬物濃度を高速液体クロマトグラフィーにより定量して皮膚を透過した薬物量を測定した。その結果を表10に示す。表中の数値は、皮膚透過量(μg/cm²)を表す。

[0129] [表10]

	皮膚透過量 (μg/cm ²)		皮膚透過量 (μg/cm ²)
試験例 6-1	373.9	比較試験例 6-1	35.1
試験例 6-2	43.7	比較試験例 6-2	7.3
試験例 6-3	614.1	比較試験例 6-3	41.8
試験例 6-4	405.6	比較試験例 6-4	32.0
試験例 6-5	541.0	比較試験例 6-5	47.2
試験例 6-6	136.5	比較試験例 6-6	14.6
試験例 6-7	250.7	比較試験例 6-7	20.2
試験例 6-8	898.3	比較試験例 6-8	64.7
試験例 6-9	82.4	比較試験例 6-9	11.4
試験例 6-10	359.2	比較試験例 6-10	30.5
試験例 6-11	309.0	比較試験例 6-11	25.6
試験例 6-12	671.8	比較試験例 6-12	43.4
試験例 6-13	634.9	比較試験例 6-13	45.9
試験例 6-14	310.6	比較試験例 6-14	24.8
試験例 6-15	1057.3	比較試験例 6-15	66.0
試験例 6-16	1296.1	比較試験例 6-16	69.3

[0130] 実施例14-1で使用した麻薬拮抗薬である塩酸ナロキソンは、麻薬性鎮痛薬であるモルヒネやコデインと類似の構造を持つことから、これら麻薬性鎮痛薬においても試験例6-1、比較試験例6-1と同等の試験結果が得られるものと考えられる。

[0131] [実施例15-1 クリーム剤]

トルブタミド	10.0
HAP(最大粒径0.1μm以下)	1.0
セタノール	5.0
ポリエチレングリコール	3.0

グリセリン	5. 0
流動パラフィン	10. 0
HAP(最大粒径0. 1 μ m以下)	1. 0
精製水	残部
合計	100. 0

[0132] [実施例15-2 液剤]

ミノキシジル	0. 5
グリチルリチン酸ジカリウム	0. 1
パントニールアルコール	0. 2
キナエキス	1. 0
HAP(最大粒径0. 1 μ m以下)	1. 0
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	0. 3
プロピレングリコール	5. 0
HAP(最大粒径0. 1 μ m以下)	1. 0
エタノール	60. 0
精製水	残部
合計	100. 0

[0133] [実施例15-3 テープ剤]

ニコチン	15. 0
HAP(最大粒径0. 1 μ m以下)	15. 0
エステルガム	12. 0
シリコーン粘着剤	58. 0
合計	100. 0

[0134] [実施例15-4 パッチ剤]

ニトログリセリン	14. 0
HAP(最大粒径0. 1 μ m以下)	5. 0
エステルガム	13. 0
シリコーン粘着剤	68. 0

合計	100. 0
----	--------

[0135] [実施例15-5 パップ剤]

ゾマトロピン	0. 5
HAP(最大粒径0. 1 μ m以下)	5. 0
L-ヒスチジン	0. 1
ポリアクリル酸ナトリウム	2. 0
ゼラチン	5. 0
ポリビニルアルコール	1. 0
グリセリン	15. 0
ソルビトール	15. 0
ポリオキシエチレングリコール	1. 0
カオリン	2. 0
モノラウリン酸ポリエチレングリコール	1. 5
ヒマシ油	1. 0
1、3-ブチレングリコール	3. 0
サリチル酸グリコール	1. 0
精製水	残部
合計	100. 0

[0136] [実施例15-6 坐剤、膣剤]

ジアゼパム	1. 0
HAP(最大粒径0. 1 μ m以下)	0. 01
ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール	残部
合計	100. 0

[0137] [実施例15-7 点鼻剤]

グリチルリチン酸ジカリウム	0. 2
マレイン酸クロルフェニラミン	0. 1
HAP(最大粒径0. 1 μ m以下)	0. 05
リン酸水素カリウム	0. 01

塩化ベンザルコニウム	0. 01
プロピレングリコール	0. 5
精製水	残部
合計	100. 0

[0138] [実施例15-8 点眼剤]

メチル硫酸ネオスチグミン	0. 005
酢酸d- α -トコフェロール	0. 02
コンドロイチン硫酸ナトリウム	0. 1
メチル硫酸ネオスチグミン	0. 005
HAP(最大粒径0. 1 μ m以下)	0. 0002
エデト酸ナトリウム	0. 1
プロピレングリコール	0. 5
ソルビン酸カリウム	0. 1
塩化ナトリウム	0. 3
精製水	残部
合計	100. 0

[0139] [実施例15-9 歯磨剤]

ガルシニア抽出エキス	20. 0
HAP(最大粒径0. 1 μ m以下)	0. 02
グリセリン	20. 0
ポリエチレングリコール	3. 0
ラウリル硫酸ナトリウム	1. 0
キタンサンガム	0. 5
ヒドロキシエチルセルロース	0. 5
メントール	0. 5
精製水	残部
合計	100. 0

[0140] [実施例15-10 チューインガム]

ドキシフルリジン	5. 0
HAP(最大粒径0. 1 μ m以下)	0. 5
ガムベース	28. 0
キシリトール	30. 0
パラチニット	21. 0
マルチトール	3. 8
軟化剤	0. 8
香料	1. 0
還元麦芽糖水飴	残部
合計	100. 0

[0141] [試験例7 各種剤形での経皮・経粘膜組成物作成と、経皮・経粘膜透過性試験]

各種剤形による組成物を作成し、実施例15-1～15-5については、実施例14と同様の方法で皮膚透過性試験を行なった(試験例7-1～7-5)。また実施例15-6～15-10については、試験例4と同様の方法で、粘膜透過性試験を行なった。実施例15-10のチューインガムについては、ガムベースを除いた組成物で試験を行なった(試験例7-6～7-10)。実施例15-1～15-10について比較としてHAPを配合しない組成物を作成して、試験を行なった(比較試験例7-1～7-10)。

これらの結果を表11に示す。

[0142] [表11]

	皮膚透過量 (μ g/cm ²)		皮膚透過量 (μ g/cm ²)
試験例 7 - 1	1596. 1	比較試験例 7 - 1	127. 4
試験例 7 - 2	285. 2	比較試験例 7 - 2	20. 6
試験例 7 - 3	91. 5	比較試験例 7 - 3	15. 9
試験例 7 - 4	84. 7	比較試験例 7 - 4	17. 3
試験例 7 - 5	7. 4	比較試験例 7 - 5	2. 1
	粘膜透過量 (μ g/cm ²)		粘膜透過量 (μ g/cm ²)
試験例 7 - 6	152. 9	比較試験例 7 - 6	17. 5
試験例 7 - 7	38. 3	比較試験例 7 - 7	9. 2
試験例 7 - 8	4. 6	比較試験例 7 - 8	0. 8
試験例 7 - 9	23. 8	比較試験例 7 - 9	7. 0
試験例 7 - 10	421. 4	比較試験例 7 - 10	43. 7

[0143] 以上の結果から、各種成分にハイドロキシアパタイトを配合した場合の経皮・経粘膜の吸収性が増加することがわかる。

請求の範囲

- [1] 経皮・経粘膜吸収させる成分及びハイドロキシアパタイトを含有したことを特徴とする経皮・経粘膜吸収製剤。
- [2] ハイドロキシアパタイトの最大粒径が $1\text{ }\mu\text{m}$ 以下であることを特徴とする請求項1に記載の経皮・経粘膜吸収製剤。
- [3] ハイドロキシアパタイトの最大粒径が $0.1\text{ }\mu\text{m}$ 以下であることを特徴とする請求項1に記載の経皮・経粘膜吸収製剤。
- [4] ハイドロキシアパタイトの配合量が、配合する薬物に対して $0.1\text{--}1000\text{重量\%}$ であることを特徴とする請求項1乃至3の何れかに記載の経皮・経粘膜吸収製剤。
- [5] 経皮・経粘膜吸収させる成分が、解熱消炎鎮痛剤、通風・高尿酸血症治療剤、非ステロイド系抗炎症剤、ステロイド系抗炎症剤、創傷治癒剤、制癌剤、催眠・鎮痛剤、抗不安剤、抗精神病剤、抗うつ剤、抗そう剤、抗ヒスタミン剤、抗てんかん剤、局所麻酔剤、抹消循環障害治療薬、抗パーキンソン病剤、筋弛緩剤、自律神経作用剤・鎮痙剤、抗発汗剤、脳循環・代謝改善剤、強心剤、抗狭心症剤、 β 遮断薬、Ca拮抗薬、抗不整脈剤、降圧剤、血管拡張剤、充血除去剤、血管補強剤、高脂血症治療剤、昇圧剤、呼吸促進剤、気管支拡張剤・喘息治療剤、鎮咳剤、去痰剤、消化性潰瘍治療剤、嚥下剤、制吐剤、止痢・整腸剤、胃健・消化薬、下剤、痔治療薬、神経因性膀胱治療薬、前立腺肥大・頻尿治療薬、腎結石・尿路結石治療薬、利尿薬、利胆剤、糖尿病用剤、下垂体ホルモン剤、副腎皮質ホルモン剤、性ホルモン剤、プロスタグラシン類、甲状腺機能異常治療剤、骨粗鬆症・骨代謝改善剤、アミノ酸類、ビタミン剤、止血剤、抗血栓剤、抗生物質、サルファ剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤、抗HIV剤、寄生虫・原虫用剤、抗リウマチ剤、免疫抑制剤、サンスクリーン剤、抗アレルギー剤、眼科用剤、乾癬治療剤、皮膚軟化剤・皮膚緩和剤、保湿成分、養毛・発毛剤、ペプチドホンモン剤、禁煙補助剤、ダイエット成分、美白成分、老化防止成分、多糖類、植物エキス・精油類、酵素類およびワクチンから選ばれる1種及び／又は1種以上を含む成分であることを特徴とする請求項1乃至4の何れかに記載の経皮・経粘膜吸収製剤。
- [6] 剤形がクリーム剤、軟膏剤、液剤、テープ剤、パッチ剤、パップ剤、坐剤、点鼻剤、

点眼剤、膿剤、歯磨剤、チューインガムであることを特徴とする請求項1乃至5の何れかに記載の経皮・経粘膜吸収製剤。

補正書の請求の範囲

[2005年5月25日(25.05.05)国際事務局受理:
出願当初の請求の範囲1-6は補正された;新しい請求の範囲7-12が加えられた。]

1. (補正後) 経皮吸収させる成分及びハイドロキシアパタイトを含有したことを特徴とする経皮吸収製剤。
2. (補正後) 前記ハイドロキシアパタイトの最大粒径が $1\text{ }\mu\text{m}$ 以下であることを特徴とする請求項1に記載の経皮吸収製剤。
3. (補正後) 前記ハイドロキシアパタイトの最大粒径が $0.1\text{ }\mu\text{m}$ 以下であることを特徴とする請求項1に記載の経皮吸収製剤。
4. (補正後) 前記ハイドロキシアパタイトの配合量が、配合する薬物に対して $0.1\sim1000\%$ であることを特徴とする請求項1乃至3の何れかに記載の経皮吸収製剤。
5. (補正後) 前記経皮吸収させる成分が、解熱消炎鎮痛剤、通風・高尿酸血症治療剤、非ステロイド系抗炎症剤、ステロイド系抗炎症剤、制癌剤、催眠・鎮痛剤、抗不安剤、抗精神病剤、抗うつ剤、抗うつ剤、抗ヒスタミン剤、抗てんかん剤、局所麻酔剤、抗パーキンソン病剤、筋弛緩剤、自律神経作用剤・鎮痙剤、抗発汗剤、脳循環・代謝改善剤、強心剤、抗狭心症剤、抗不整脈剤、降圧剤、血管拡張剤、充血除去剤、血管補強剤、高脂血症治療剤、昇圧剤、呼吸促進剤、気管支拡張剤・喘息治療剤、鎮咳剤、去痰剤、消化性潰瘍治療剤、嚥下剤、制吐剤、止痢・整腸剤、利胆剤、糖尿病用剤、下垂体ホルモン剤、副腎皮質ホルモン剤、性ホルモン剤、プロスタグランジン類、甲状腺機能異常治療剤、骨粗鬆症・骨代謝改善剤、アミノ酸類、ビタミン剤、抗血栓剤、抗生物質、サルファ剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤、抗HIV剤、寄生虫・原虫用剤、抗リウマチ剤、免疫抑制剤、抗アレルギー剤、ペプチドホンモン剤、禁煙補助剤、ダイエット成分、多糖類、植物エキス・精油類、酵素類、およびワクチンから選ばれる1種及び/又は1種以上を含む成分であることを特徴とする請求項1乃至4の何れかに記載の経皮吸収製剤。
6. (補正後) 前記経皮吸収製剤の剤形がクリーム剤、軟膏剤、液剤、テープ剤、パッチ剤、またはパップ剤であることを特徴とする請求項1乃至5の何れかに記載の経皮吸収製剤。
7. (補正後) 経粘膜吸収させる成分及びハイドロキシアパタイトを含有したことを特徴とする経粘膜吸収製剤。
8. (補正後) 前記ハイドロキシアパタイトの最大粒径が $1\text{ }\mu\text{m}$ 以下であることを特徴とする請求項7に記載の経粘膜吸収製剤。
9. (補正後) 前記ハイドロキシアパタイトの最大粒径が $0.1\text{ }\mu\text{m}$ 以下であることを特徴とする請求項7に記載の経粘膜吸収製剤。
10. (補正後) 前記ハイドロキシアパタイトの配合量が、配合する薬物に対し

て0.1～1000%であることを特徴とする請求項7乃至9の何れかに記載の経粘膜吸収製剤。

11.（補正後）前記経粘膜吸収させる成分が、解熱消炎鎮痛剤、通風・高尿酸血症治療剤、非ステロイド系抗炎症剤、ステロイド系抗炎症剤、創傷治癒剤、制癌剤、催眠・鎮痛剤、抗不安剤、抗精神病剤、抗うつ剤、抗うそう剤、抗ヒスタミン剤、抗てんかん剤、局所麻酔剤、抗パーキンソン病剤、筋弛緩剤、自律神経作用剤・鎮痙剤、抗発汗剤、脳循環・代謝改善剤、強心剤、抗狭心症剤、抗不整脈剤、降圧剤、血管拡張剤、充血除去剤、血管補強剤、高脂血症治療剤、昇圧剤、呼吸促進剤、気管支拡張剤・喘息治療剤、鎮咳剤、去痰剤、消化性潰瘍治療剤、嚥下剤、制吐剤、止痢・整腸剤、利胆剤、糖尿病用剤、下垂体ホルモン剤、副腎皮質ホルモン剤、性ホルモン剤、プロスタグランジン類、甲状腺機能異常治療剤、骨粗鬆症・骨代謝改善剤、アミノ酸類、ビタミン剤、止血剤、抗血栓剤、抗生物質、サルファ剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤、抗HIV剤、寄生虫・原虫用剤、抗リウマチ剤、免疫抑制剤、サンスクリーン剤、抗アレルギー剤、眼科用剤、乾癬治療剤、皮膚軟化剤・皮膚緩和剤、養毛・発毛剤、ペプチドホンモン剤、禁煙補助剤、ダイエット成分、多糖類、植物エキス・精油類、酵素類、およびワクチンから選ばれる1種及び／又は1種以上を含む成分であることを特徴とする請求項7乃至10の何れかに記載の経粘膜吸収製剤。

12.（補正後）前記経粘膜吸収製剤の剤形がクリーム剤、軟膏剤、液剤、テープ剤、パッチ剤、パップ剤、坐剤、点鼻剤、点眼剤、塗剤、歯磨剤、またはチューリングガムであることを特徴とする請求項7乃至11の何れかに記載の経粘膜吸収製剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/002771

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.C1⁷ A61K47/02, 31/165, 31/19, 31/485, 31/7072, 31/435, 31/5415, 31/46, 31/27, 31/495, 31/502, 31/5575, 31/465, 31/506, 31/5513, 31/704, 31/4402, 31/465, 31/216, 31/18, 31/21, 38/28, 38/27

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.C1⁷ A61K47/02, 31/165, 31/19, 31/485, 31/7072, 31/435, 31/5415, 31/46, 31/27, 31/495, 31/502, 31/5575, 31/465, 31/506, 31/5513, 31/704, 31/4402, 31/465, 31/216, 31/18, 31/21, 38/28, 38/27

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 8-27031 A (Dott Research Laboratory), 30 January, 1996 (30.01.96), Full text & EP 681833 A2 & US 5603943 A	1-6
X	JP 7-165613 A (Dott Research Laboratory), 27 June, 1995 (27.06.95), Full text & EP 648498 A1 & US 5574006 A	1-6
X	JP 4-507106 A (President and Fellows of Harvard College), 10 December, 1992 (10.12.92), Full text & WO 91/16072 A1 & EP 477339 A1 & US 5443832 A	1-6

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

"A"	Special categories of cited documents: document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E"	earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&"	document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		

Date of the actual completion of the international search
15 March, 2005 (15.03.05)Date of mailing of the international search report
05 April, 2005 (05.04.05)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/002771

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 63-188628 A (Shiseido Co., Ltd.), 04 August, 1988 (04.08.88), (Family: none)	1-6
X	JP 63-27414 A (Shiseido Co., Ltd.), 05 February, 1988 (05.02.88), Full text & FR 2594130 A1 & US 5122418 A	1-6
X	WO 98/18339 A1 (Hideki AOKI), 07 May, 1998 (07.05.98), Full text & AU 97/47264 A1	1-6
X	JP 2001-48865 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 20 February, 2001 (20.02.01), Full text & WO 00/75115 A1 & EP 1182194 A1 & US 6706732 B1	1-6
X	JP 2003-250454 A (Lion Corp.), 09 September, 2003 (09.09.03), Particularly, example 13 (Family: none)	1,6
A	JP 5-255095 A (Kabushiki Kaisha Advance), 05 October, 1993 (05.10.93), Full text (Family: none)	1-6
A	JP 63-107938 A (Sangi Co., Ltd.), 12 May, 1988 (12.05.88), Full text (Family: none)	1-6
A	JP 2004-75662 A (Kabushiki Kaisha Mukku), 11 March, 2004 (11.03.04), Full text & WO 2004/00270 A1	1-6

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP2005/002771

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. Cl' A61K47/02, 31/165, 31/19, 31/485, 31/7072, 31/435, 31/5415, 31/46, 31/27, 31/495, 31/502, 31/5575, 31/465, 31/506, 31/5513, 31/704, 31/4402, 31/465, 31/216, 31/18, 31/21, 38/28, 38/27

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. Cl' A61K47/02, 31/165, 31/19, 31/485, 31/7072, 31/435, 31/5415, 31/46, 31/27, 31/495, 31/502, 31/5575, 31/465, 31/506, 31/5513, 31/704, 31/4402, 31/465, 31/216, 31/18, 31/21, 38/28, 38/27

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	J P 8-27031 A (有限会社ドット) 1996.01.30、全文 & EP 681833 A2 & US 5603943 A	1-6
X	J P 7-165613 A (有限会社ドット) 1995.06.27、全文 & EP 648498 A1 & US 5574006 A	1-6

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

15.03.2005

国際調査報告の発送日

05.04.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官(権限のある職員)

伊藤 幸司

4C 9450

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
X	J P 4-507106 A (プレジデント・アンド・フェローズ・オブ・ハーバード・カレッジ) 1992.12.10、全文 & WO 91/16072 A1 & EP 477339 A1 & US 5443832 A	1-6
X	J P 63-188628 A (株式会社資生堂) 1988.08.04、全文 (ファミリーなし)	1-6
X	J P 63-27414 A (株式会社資生堂) 1988.02.05、全文 & FR 2594130 A1 & US 5122418 A	1-6
X	WO 98/18339 A1 (青木 秀希) 1998.05.07、全文 & AU 97/47264 A1	1-6
X	J P 2001-48865 A (武田薬品工業株式会社) 2001.02.20、全文 & WO 00/75115 A1 & EP 1182194 A1 & US 6706732 B1	1-6
X	J P 2003-250454 A (ライオン株式会社) 2003.09.09、特に、[実施例13] (ファミリーなし)	1, 6
A	J P 5-255095 A (株式会社アドバンス) 1993.10.05、全文 (ファミリーなし)	1-6
A	J P 63-107938 A (株式会社 サンギ) 1988.05.12、全文 (ファミリーなし)	1-6
A	J P 2004-75662 A (株式会社ムック) 2004.03.11、全文 & WO 2004/00270 A1	1-6

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/002771

International filing date: 22 February 2005 (22.02.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP
Number: 2004-294740
Filing date: 07 October 2004 (07.10.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 21 April 2005 (21.04.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

出証特2005-3031497

【書類名】特許請求の範囲

【請求項 1】

経皮・経粘膜吸させる成分及びハイドロキシアパタイトを含有したことを特徴とする経皮・経粘膜吸収製剤。

【請求項 2】

ハイドロキシアパタイトの最大粒径が $1 \mu\text{m}$ 以下であることを特徴とする請求項 1 に記載の経皮・経粘膜吸収製剤。

【請求項 3】

ハイドロキシアパタイトの最大粒径が $0.1 \mu\text{m}$ 以下であることを特徴とする請求項 1 に記載の経皮・経粘膜吸収製剤。

【請求項 4】

ハイドロキシアパタイトの配合量が、配合する薬物に対して $0.1 \sim 1000\%$ であることを特徴とする請求項 1 乃至 3 の何れかに記載の経皮・経粘膜吸収製剤。

【請求項 5】

経皮・経粘膜吸させる成分が、解熱消炎鎮痛剤、通風・高尿酸血症治療剤、非ステロイド系抗炎症剤、ステロイド系抗炎症剤、創傷治癒剤、制癌剤、催眠・鎮痛剤、抗不安剤、抗精神病剤、抗うつ剤、抗うつ剤、抗うつ剤、抗ヒスタミン剤、抗てんかん剤、局所麻酔剤、抗パーキンソン病剤、筋弛緩剤、自律神経作用剤・鎮痙剤、抗発汗剤、脳循環・代謝改善剤、強心剤、抗狭心症剤、抗不整脈剤、降圧剤、血管拡張剤、充血除去剤、血管補強剤、高脂血症治療剤、昇圧剤、呼吸促進剤、気管支拡張剤・喘息治療剤、鎮咳剤、去痰剤、消化性潰瘍治療剤、嚥下剤、制吐剤、止痢・整腸剤、利胆剤、糖尿病用剤、下垂体ホルモン剤、副腎皮質ホルモン剤、性ホルモン剤、プロスタグランジン類、甲状腺機能異常治療剤、骨粗鬆症・骨代謝改善剤、アミノ酸類、ビタミン剤、止血剤、抗血栓剤、抗生物質、サルファアミノ酸類、ビタミン剤、止血剤、抗リウマチ剤、免疫抑制剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤、抗HIV剤、寄生虫・原虫用剤、抗アレルギー剤、眼科用剤、乾癬治療剤、皮膚軟化剤・皮膚緩和剤、サンスクリーン剤、抗アレルギー剤、眼科用剤、乾癬治療剤、皮膚軟化剤・皮膚緩和剤、養毛・発毛剤、ペプチドホンモン剤、禁煙補助剤、ダイエット成分、多糖類、植物エキス・精油類、酵素類、ワクチンから選ばれる 1 種及び／又は 1 種以上を含む成分であることを特徴とする請求項 1 乃至 4 の何れかに記載の経皮・経粘膜吸収製剤。

【請求項 6】

剤形がクリーム剤、軟膏剤、液剤、テープ剤、パッチ剤、パップ剤、坐剤、点鼻剤、点眼剤、塗剤、歯磨剤、チューインガムであることを特徴とする請求項 1 乃至 5 の何れかに記載の経皮・経粘膜吸収製剤。

【書類名】明細書

【発明の名称】経皮・経粘膜吸収製剤

【技術分野】

【0001】

本発明は、皮膚や粘膜に適用して、所要の成分の経皮、経粘膜吸収性が増進された経皮、経粘膜吸収製剤に関する。

【背景技術】

【0002】

薬物を体内循環系へ投与する剤形として、経口剤、注射剤等の形での投与が主として用いられてきたが、近年、経皮、経粘膜吸収による皮膚や、口腔、鼻腔、直腸、膣、眼等の粘膜に適用する経皮、経粘膜吸収製剤が、消化管環境の影響や肝臓での代謝の影響による薬効の減退が起こり難い、注射のような痛みが無い、薬物の血中濃度を長時間一定レベル以上に維持し易い、必要に応じて薬物の投与を簡単に中断できる等の利点、及び簡便性から多くの薬剤に用いられている。

しかし、一般的に薬物を経皮的、経粘膜的に投与する場合、異物の体内への侵入を防ぐバリアー機能を有する皮膚の角質層や粘膜での薬物の吸収効率は悪く、薬効を得る為に充分な量の薬物を投与することは必ずしも容易ではない。

【0003】

その為、ゲラニルアセテートを配合して表皮細胞層のバリアー能を低減させることにより、薬物の吸収量を向上させる（特開平5-178762号公報）、デキストランを使用した粘膜吸収性の薬物担体（特開平5-238956号公報）、粘着剤、粘着付与樹脂、薬物、経皮吸収促進剤及び経皮吸収促進剤放出促進剤からなる粘着剤層を積層した経皮吸収貼付剤（特開平7-101864号公報）、モノオレイン酸グリセリンを10～20重量%、エタノールを30～60重量%、水を30～60重量%含有した薬理活性物質の経皮吸収を促進した外用剤（特許第3471840号明細書）、経皮／経粘膜吸収を改善することを目的としたマイクロエマルジョン製剤（特開平7-2689号公報）、グリセリル変性シリコーンを配合した経皮吸収促進剤（特許第3417744号明細書）、難吸収性の物質にアルギニン、そのポリ体又はそのポリ体の塩を添加した経粘膜吸収製剤用組成物（特開平10-95738号公報）、スクラブを配合することにより薬物の経皮、経粘膜吸収性を増進した外用剤（特開平11-80031号公報）、4～15μmのセラミックスを外用貼付剤に配合することにより、薬剤の経皮吸収が促進される（臨床薬理 23 (1) Mar 1992）、その他、溶解度パラメーターが特定の範囲内にある油剤を有効成分とした経皮吸収促進剤、シソ科植物のエッセンスからなる経皮吸収促進剤、多価アルコール脂肪酸エステル類及びアルキル硫酸エステル類を有効成分とした経皮吸収促進剤、中鎖脂肪酸塩類とグリチルリチン酸塩類とを配合した経粘膜用吸収促進剤、アルギニン、アルギニンのポリ体、アルギニンの塩等を使用した経粘膜吸収助剤、プロピレングリコール、ポリオール脂肪酸エステル、ラウロマクロゴールを含有した経皮吸収促進組成物、薬剤濃度を高くする等、様々な経皮、経粘膜吸収促進方法、組成物が開示されている。

【0004】

しかし、十分な吸収量が得られない場合が多く、種々の薬剤の経皮・経粘膜吸収を増進する添加剤の開発が望まれている。

【0005】

【特許文献1】特開平5-178762号公報

【特許文献2】特開平5-238956号公報

【特許文献3】特開平7-101864号公報

【特許文献4】特許第3471840号明細書

【特許文献5】特開平7-2689号公報

【特許文献6】特許第3417744号明細書

【特許文献7】特開平10-95738号公報

【特許文献8】特開平11-80031号公報

【非特許文献1】「臨床薬理」23(1), Mar 1992

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明は、皮膚や粘膜に適用して、所要の成分の優れた経皮・経粘膜吸収増進効果を有した経皮・経粘膜吸収製剤の提供を目的としたものである。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明は、上記目的を達すべく検討を重ねた結果、所要の成分とハイドロキシアパタイトを含有させ、経皮、経粘膜吸収組成物を皮膚や粘膜に適用することにより、所要の成分を促進させることができることを見出し、本発明を成すに至った。

本願に用いるハイドロキシアパタイトは、通常、 $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ なる化学量論組成で示されるが、 Ca/P モル比が 1.67 にならない非化学量論的な場合であっても、ハイドロキシアパタイトの性質を示し、アパタイト構造を取りうるという特徴がある。

【0008】

本発明においては、化学量論組成及び非化学量論組成のハイドロキシアパタイトのいずれも使用することができ、 Ca/P モル比 1.4~1.8 のものを使用することができる。

ハイドロキシアパタイトの Ca/P モル比の制御は、原料の塩の調合比及び合成条件の制御にて行う。例えば、ハイドロキシアパタイトの湿式合成法において、合成時にアンモニア水等で水溶液を塩基性に調整すると、 Ca/P モル比が高くなり、水溶液を希酸で中性或いは弱酸性に調整すると Ca/P モル比を低くすることができる。

【0009】

本発明で使用する前記ハイドロキシアパタイトとしては、結晶性及び低結晶性のいずれも使用することができるが、低結晶性或いは非晶質のものが好ましい。

本発明でいう「低結晶性」とは、X線回折ピークが高結晶性の粉体に較べてブロードな結晶質粉体のことを言う。

「非晶質」とは、X線回折パターンが幅広いハローを示し、結晶の特徴を示す回折パターンが得られない微小な粒子からなる粉体をいう。以下、低結晶性のハイドロキシアパタイト、非晶質のハイドロキシアパタイトをそれぞれ、「低結晶性アパタイト」と及び「非晶質アパタイト」と称する。

【0010】

本発明で使用する低結晶性アパタイト或いは非晶質アパタイトとしては、例えば、前記したごとく湿式法により合成したアパタイトを凍結乾燥もしくは 100℃以下の温度で乾燥したもの、或いは 300℃程度以下の温度で焼成したものを使用する。

低結晶性アパタイト或いは非晶質アパタイトは、結晶性の高いハイドロキシアパタイト(以下、「結晶質アパタイト」と称する。)と比較して、粒径の小さい粒子からなる。

【0011】

本発明で使用するハイドロキシアパタイト粒子としては、最大粒径が 1.0 μm 以下のものが好ましく、最大粒径 0.1 μm 以下のものが更に好ましい。平均粒径が小さいほど比表面積が大きくなつて、薬剤を吸着する性質が高められるので、粒子の平均粒径の下限は特に限定されない。

ハイドロキシアパタイト粒子を最大粒径 1.0 μm 以下、好ましくは最大粒径 0.1 μm 以下に調整する方法は、粉碎により行なうことが可能である。この際、ハイドロキシアパタイトを最大粒径 1.0 μm 以下、好ましくは最大粒径 0.1 μm 以下に粉碎した後に、所要の成分、及び経皮、経粘膜吸収剤に使用するその他成分、基剤と混合して使用することができるが、粉碎したハイドロキシアパタイトに予め所要の成分を担持させた後、経皮、経粘膜吸収剤に使用するその他成分、基剤との混合を行なうことが、経皮、経粘膜吸収効果の上から、より好ましい。

【0012】

経皮・経粘膜吸収剤に使用するハイドロキシアパタイトの配合量は、所要の成分により異なる為、一概に決めることは困難であるが、所要の成分に対して0.1~1000%が好ましく、更に充分な経皮・経粘膜吸収効果を得るため、1~500%が、更に10%~200%が好適である。

【0013】

本発明に用いられる経皮・経粘膜吸させる成分としては、例えば解熱消炎鎮痛剤、通風・高尿酸血症治療剤、非ステロイド系抗炎症剤、ステロイド系抗炎症剤、創傷治癒剤、制癌剤、催眠・鎮痛剤、抗不安剤、抗精神病剤、抗うつ剤、抗うそう剤、抗ヒスタミン剤、抗てんかん剤、局所麻酔剤、抗パーキンソン病剤、筋弛緩剤、自律神経作用剤・鎮痙剤、抗発汗剤、脳循環・代謝改善剤、強心剤、抗狭心症剤、抗不整脈剤、降圧剤、血管拡張剤、充血除去剤、血管補強剤、高脂血症治療剤、昇圧剤、呼吸促進剤、気管支拡張剤・喘息治療剤、鎮咳剤、去痰剤、消化性潰瘍治療剤、嚥下剤、制吐剤、止痢・整腸剤、利胆剤、糖尿病用剤、下垂体ホルモン剤、副腎皮質ホルモン剤、性ホルモン剤、プロスタグランジン類、甲状腺機能異常治療剤、骨粗鬆症・骨代謝改善剤、アミノ酸類、ビタミン剤、止血剤、抗血栓剤、抗生物質、サルファ剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤、抗HIV剤、寄生虫・原虫用剤、抗リウマチ剤、免疫抑制剤、サンスクリーン剤、抗アレルギー剤、眼科用剤、乾癬治療剤、皮膚軟化剤・皮膚緩和剤、養毛・発毛剤、ペプチドホルモン剤、禁煙補助剤、ダイエット成分、多糖類、植物エキス・精油類、酵素類、ワクチン等が挙げられるが、これらに限定されるものではなく、これらは単独で又は2種以上混合して使用できる。

【0014】

[解熱消炎鎮痛剤]

アスピリン、アセトアミノフェン、イブプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、ジクロフェナクナトリウム、ジフルニサル、ピロキシカム、フェナセチン、フェノプロフェンカルシウム、フェルビナク、フルルビプロフェン、マレイン酸クロルフェニラミン、サリチル酸、サリチル酸メチル等。

【0015】

[通風・高尿酸血症治療剤]

コルヒチン、ベンズプロマロン、プロベネシド、スルフィンピラゾン、アロプリノール等。

【0016】

[非ステロイド系抗炎症剤]

アスピリン、アセトアミノフェン、イブプロフェン、インドメタシン、エトドラク、サリチル酸、サリチル酸グリコール、ジクロフェナクナトリウム、ジフルニサル、スプロフェン、スリンダク、ケトプロフェン、トルメチエンナトリウム、フルルビプロフェン、フェノプロフェン、フェノプロフェンカルシウム、ザルトプロフェン、ピロキシカム、アミノピリン、アンチピリン、スルピリン、オキシフェンピタゾン、ナプロキセン、エトフェナメール、サリチルアミド、スリンダク、トリエタノールアミンサリチルレート、メフェナム酸、フルフェナム酸、メクロフェナム酸、コルヒチン、ブフェキサマク、フェルビナク、ロキソプロフェン、フェンブフェン、ジフルニサル、アルクロフェナック、フェニルブタゾン、ベンダザック等。

【0017】

[ステロイド系抗炎症剤]

アムシノイド、吉草酸プレドニゾロン、吉草酸ジフルコルトロン、吉草酸ベタメタゾン、酢酸ベタメタゾン、酢酸デキサメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、デキサメタゾン、ビバル酸フルメタゾン、プロピオニ酸ベクロメタゾン、ベタメタゾン、トリアムシンロンアセトニド、リルシノニド、フルオシノニド、フルオシノロンアセトニド、フルオトメトロン、フルドロキシコルチド、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、メチルプレドニゾロンアセテート、ヒドロコルチゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、プロピオニ酸クロベタゾール等。

【0018】

[創傷治癒剤]

アラントインおよびその誘導体、グリチルリチン酸およびその誘導体、グリチルレチン酸およびその誘導体、 ϵ -アミノカプロン酸、甘草、紫根、アズレン、アズレンスルホン酸ナトリウム、塩化ペルベリン、硫酸ペルベリン、塩化リゾチーム、ヒノキチオール、アロエ等。

【0019】

[制癌剤]

シクロフォスファミド、5-フルオロウラシル、塩酸イダルビシン、塩酸エピルビシン、塩酸ブレオマイシン、塩酸ダウノルビシン、塩酸ドキソルビシン、塩酸ピラルビシン、アクチノマイシンC、アドリアマイシン、マイトマシンC、ゲフィチニブ、インターフェロン β 、ビシバニール、6-メルカプトプリン、エトポシド、シスプラチニ、カルボプラチニ、ネダプラチニ、オキザリプラチニ、カルボコン、ジノスタチニ・スチマラマー、ドキソルビシン、ニムスチンハイドロクロライド、ネオカルチノスタチニ、パクリタキセル、メルファラン、トレチノイン、リン酸エストラムスチニナトリウム、ダウノルビシン、ヒドロキシカルバミド、テガフル、メルカプトプリン、L-アスパラギナーゼ、メトトレキサート、ソブゾキサン、ブスルファン、クエン酸タモキシフェン、フルタミド、ユーエフティー、硫酸ペロマイシン、硫酸ビンプラスチニ、ビンクリスチニ、硫酸ビンクリスチニ、シタラビンオクホスファート、ドキシフルリジン、クロモマイシンA、アセグラトン、アナストロゾール、ウベニメクス、塩酸ファドロゾール水和物、塩酸プロカルバジン、クエン酸トレミフェン、ビカルタミド、メシル酸イマチニブ等。

【0020】

[催眠・鎮痛剤]

プロムワレリル尿素、アリルイソプロピルアセチル尿素、エスタゾラム、トリアゾラム、ミダゾラム、フルニトラゼパム、ニメタゼパム、ニトラゼパム、フルラゼパム、ハロキサゾラム、クアゼパム、ゾピクロン、ゾルピデム、ヘキソバルビタール、ペントバルビタール、アモバカルビタール、バルビタール、セミコハク酸ブトクタミド、抱水クロラール、プロムワレリル尿素、トリクロルエチルナトリウム、ペルラピン、モルヒネ、硫酸モルヒネ、プロチゾラム、ハロキサゾラム、フェノバルビタール、塩酸リルマザボン等。

【0021】

[抗不安剤]

プロムワレリル尿素、アモバカルビタール、ジアゼパム、ニトラゼパム、フルラゼパム、クロチアゼパム、フルトプラゼパム、ロラゼパム、プラゼパム、メダゼパム、プロマゼパム、オキサゼパム、トフィソパム、クロラゼブ酸ニカリウム、フルジアゼパム、アルプラゾラム、エチゾラム、オキサゾラム、クロキサゾラム、メキサゾラム、フルタゾラム、ヒドロキシジン、塩酸ヒドロキシジン、塩酸チオリダジン、クロルジアゼポキシド、パモ酸ピランテル、塩酸クロルプロマジン、マイレン酸レボメプロマジン、ロフラゼブ酸エチル等。

【0022】

[抗精神病剤]

アモキサビン、塩酸アミトリプチリン、塩酸ノルトリプチリン、塩酸マプロチリン、塩酸イミプラミン、クロカプラミン、クロルプロマジン、スルピリド、チオリダジン、チミペロン、トリフルオペラジン、ネモナブリド、ハロペリドール、エナント酸フルフェナジン、デカン酸フルフェナジン、デカン酸ハロペリドール、ゾテピン、リスペリドン、スマル酸クエチアピン、オランザピン、マレイン酸トリミプラミン、マレイン酸レボメプロマジン等。

【0023】

[抗うつ剤]

アモキサビン、塩酸アミトリプチリン、塩酸イミプラミン、塩酸クロミプラミン、塩酸サフラジン、塩酸ロフェプラミン、塩酸ドスレピン、塩酸トラゾドン、塩酸ノルトリプチリン、塩酸マプロチリン、塩酸ミアンセリン、塩酸ミルナシプラン、マレイン酸トリミブ

ラミン、マレイン酸セチルチリン、マレイン酸フルボキサミン等。

[0.024]

「抗そう剤」

炭酸リチウム等。

(00251)

〔抗ヒスタミン剤〕

ジフェンヒドラミン、塩酸ジフェンヒドラミン、タンニン酸シフェンヒドリミン、ノルリル硫酸ジフェンヒドラミン、マレイン酸クロルフェニラミン、酒石酸アリメマジン、塩酸トリプロリジン、塩酸スクリジン、プロメタジン、塩酸プロメタジン、塩酸ホモクロルタジン、フマル酸クレマスチン、塩酸イプロヘプチジン、塩酸シプロヘプシクリジン、メキタジン、テオクル酸ジフェニルピラリン、ナバジシル酸メブドリン、塩酸ジフェニルピラリン、ジメンヒドリナート、塩酸イソペンチジル、マレイン酸ジメチジン等。

[0026]

「抗てんかん剤」

フェノバルビタール、フェノバルビタールナトリウム、メタルビタール、ブリミドン、ヒダントールD, E, F、カルバマゼピン、バルプロ酸ナトリウム、エトイン、フェニトイン、トリメタジオン、アセチルフェネトライド、スルチアム、クロナゼパム、ジアゼパム、ニトラゼパム、エトクスシミド、ゾニサミド、アセタゾラミド、ACTH、ビタミンB₆等。

[0027]

〔局所麻醉剤〕

コカイン、アミノ安息香酸エチル、塩酸テトラカイン、プロカイン、塩酸プロカイン、ジブカイン、塩酸ジブカイン、リドカイン、塩酸リドカイン、塩酸オキシブプロカイン、塩酸アピバカイン、テーカイン、塩酸メピバカイン、塩酸プロピトカイン、オキセザイン等。

[0028]

〔抗パーキンソン病剤〕

レボドーパ、ドロキシドパ、メシル酸ペルゴリド、メシル酸プロモクリファン、塩酸ドリヘキシフェニジル、塩酸タリペキソール、塩酸アマンタジン、塩酸ビペリデン、塩酸ビロヘプチン、塩酸プロフェナミン、塩酸マザチコール、塩酸メチキセン、ビペリデン等。

[0029]

[筋弛緩剤]

ジアゼパム、塩化ツボクラリン、塩化スキサメトニウム、臭化パンクロニウム、臭化クロニウム、ダントロレンナトリウム、アフロファロン、塩酸エペリゾン、塩酸トルペリゾン、カルバミン酸クロルフェネシン、バクロフェン、塩酸チザニジン、メシリル酸ブリジノール、フェンプロバメート、メトカルバモール等。

[0030]

[自律神經作用剤・鎮痙剤]

塩化ペタネコール、塩化カルプロニウム、塩化アセチルコリン、不オステナクミン、臭化ピリドステグミン、臭化ジスチグミン、塩化アンペノニウム、塩化エドホロニウム、臭化ブリフィニウム、臭化グルコピロニウム、硫酸アトロピン、臭化メチルアニソトロピン、臭化水素酸スコボラミン、臭化ブチルスコボラミン、メチル硫酸N-メチルスコボラミン、塩酸パパベリン、ヨウ化オキサビウム、臭化バレタメート、塩酸ピペリベート、ロートエキス、臭化ブトロピウム、トレピドン、エトミドリン、臭化メチビジウム、臭化チキジウム、臭化エチルピペタネート、ヨウ化チエモニウム、臭化メチルベナクチジウム、化プロパンテリン、塩酸ジシクロベリン、フロプロピオン、マレイン酸エルゴメトリン、トフィソバム等。

[0 0 3 1]

〔抗発汗剤〕

スヨボラミン、プロパンテリンプロマイド、第4級アシロキシメチルアンモニウム塩等

[0 0 3 2]

〔脳循環・代謝改善剤〕

【脳循環・代謝改善剤】
チコリン、アデノシン三リン酸二ナトリウム、γ-アミノ酪酸、γ-アミノ-β-ヒドロキシ酪酸、γ-オリザノール、ホパンテン酸カルシウム、イデベノン、塩酸メクロフエノキサート、塩酸ビフェメラン、塩酸インデロキサジン、マレイン酸リスリド、アニラセタム、塩酸チアブリド、酒石酸イフエンプロジル、塩酸ファスジル、ニセルゴリン、イブジラスト、フマル酸プロビンカミン、ペントキシフィリン、塩酸フルナリジン、塩酸モエノン等。

[0 0 3 3]

〔強心劑〕

[0 0 3 4]

〔抗狭心症剤〕

ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビト、一硝酸イソソルビト、二硝酸イソソルビト、ニフェジピン、塩酸ニカルジピン、ニルバジピン、ニソルジピン、ニトレングリピン、塩酸マニジピン、塩酸ベニジピン、塩酸バルニジピン、ベシル酸アムロジピン、塩酸エホニジピン、フェロジピン、シルニジピン、塩酸ベラパルミン、塩酸ジルチアゼム、塩酸エタフェノリン、ジピリダモール、トラピジル、ニコランジル、塩酸トリメタジジン、塩酸ジラゼブ等。

[0035]

〔抗不整脈劑〕

【別名】塩酸オクスプレノール、硫酸キニジン、塩酸プロカインアミド、ジゾピラミド、リン酸ジゾピラミド、アジマリン、コハク酸ジベンゾリン、塩酸ベブリジル、塩酸ピルメノール、塩酸メ、塩酸プロプラノール、塩酸リドカイン、塩酸ニフェカラント、塩酸ソタロール、塩酸メキシレチン、塩酸アプリンジン、酢酸フレカイニド、塩酸ピルジカイニド、塩酸プロパフエノン、塩酸アミオダロン、ブレチニウム、塩酸ブフェトロール、塩酸ブブロール、塩酸ブクモロール、マレイン酸チモロール、ナドロール、ピンドロール、マロン酸ボピンドロール、塩酸アルブレノロール、塩酸インデノロール、塩酸カルテオロール、硫酸ベンゼトロール、塩酸ブニトロロール、酒石酸メトプロロール、アセプトロール、アテノローブタル、フマル酸ビンプロロール、塩酸ベタキソロール、塩酸セリプロロール、塩酸ラベタロール、塩酸アロチノロール、塩酸アモスラロール、カルベジロール、ニプラジロール、塩酸チリソロール、塩酸ベバンドロール等。

[0036]

「降压剂」

メチルドパ、酢酸グアナベンズ、レセルピン、レシナミン、塩酸グアンファシン、硫酸グアンファシン、塩酸プラゾシン、塩酸ブナゾシン、塩酸テラゾシン、ウラビジル、メシル酸ドキサゾシン、ナシル酸ジヒドロエルゴトキシン、プラゾシン、アラセブリル、カプトブリル、マレイン酸エナラブリル、塩酸デラブリル、シラザブリル、リシノブリル、塩酸ベナゼブリル、塩酸イミダブリル、塩酸キナブリル、塩酸テモカブリル、トランドラブリル、クロニジン、塩酸クロニジン、グアネチジン、ベタニジン、硫酸グアネチジン、塩酸ヒドララジン、ブドララジン、塩酸トドララジン、カドララジン、ニトロプルシドナトリウム、臭化ヘキサメトニウム、カンシル酸トリメタファン、メチクラン、メチルドパ等

[0037]

〔血管拡張剤〕

〔血管拡張剤〕
エフロキサート、エタフェノン、オキシフェドリン、カルボクロメン、塩酸ジラゼブ、
塩酸ジルチアゼム、塩酸ベニジピン、塩酸ベラパミル、ニソルジピン、ニトレングリジン、
ベシル酸アムロジピン、四硝酸ペンタエリスリトール、ニコランジル、ジピリダモール、
硝酸イソソルビド、トラピジル、ニトログリセリン、ニフェジピン、プレニラミン、モル
シドミン、リン酸トロールニトарат、イノシトールヘキサニコチネート、イソクスプリ
ン、ナイリドリン、クエン酸ニカメタート、ニコチックアルコール、シクランデレート、
塩酸トライメタジジン、シンナリジン、ブドララジン、塩酸ヒドララジン
ヘプロニカート、塩酸トリメタジジン、シナリジン、ブドララジン、塩酸イソクスプリン、
塩酸トドララジン、カドララジン、ニトロプロルシドナトリウム、塩酸イソクスプリン、
硫酸バメタン等。

[0038]

〔充血除去剤〕

〔光血除云刑〕 エピネフリン、塩酸エピネフリン、塩酸エフェドリン、塩酸テトラヒドロソリン、塩酸ナファゾリン等。

[00391]

〔血管補強剤〕

ルチン等。

100401

[0010] [高脂血症治療剤]

【高脂血症治療剤】
クロフィブラーート、クリノフィブラーート、シンフィブラーート、ベザフィブラーート、フェノフィブラーート、ニコモール、ニセリトロール、ニコチニ酸トコフェロール、コレステラミン、プロブコール、プラバスタチンナトリウム、シンバスタチン、フルバスタチンナトリウム、アトルバスタチンカルシウム水和物、クロジブラーートアルミニウム、大豆油不けん化物、精製大豆レシチン、 γ -オリザノール、オキシメトロン、リノール酸エチル、 γ -キシストラノ硫酸ナトリウムイオウ、ポリエンホスファチジルコリン、エスタラーゼ、イコサベント酸エチル、コレステミド、メリナミド等。

[00411]

〔昇座劄記〕

〔昇圧剤〕 塩酸ドパミン、塩酸ドブタミン、ドカルパミン、デノパミン、塩酸フェニレフリン、エピネフリン、ノルエピネフリン、塩酸ノルフェネフリン、塩酸エチレフリン、塩酸イソブレナリン、塩酸ミドドリン、ブクラデシンナトリウム、酒石酸水素メタラミノール、塩酸メトキサミン、メチル硫酸アメジニウム等。

[0042]

[0012]
「呼吸促進剤」

[呼吸促進剤] 塩酸ドキザプラム、メドロキシプロゲステロン、レバロルファン、塩酸ナロキゾン、チオフェニル、ジプロフィリン、塩酸ジメフリン、塩酸イソプレナリン、硫酸オルシプレナリン、塩酸クロルプレナリン、硫酸テルブタリン、硫酸ヘキソプレナリン、塩酸エフェドリン、塩酸メチルエフェドリン、d1-メチルエフェドリンサッカリネート、塩酸メトキシフェナミン、ジモルホラミン、塩酸トリメトキシノール、硫酸サルブタモール、フマル酸フォルモテロール、塩酸ツロブテロール、ツロブテロール、臭化水素酸フェノテロール、塩酸プロテカロール、塩酸クレンブテロール、塩酸マブテロール、硫酸イソプロテロール、ジゴキシン、ジギドキシン、メチルジゴキシン、ラナトシドC、デスラノシド、プロスシラリジン等。

[0043]

〔氣管支擴張劑・喘息治療剤〕

〔気管支拡張剤「喘息治療剤」〕
チオフィリン、アミノフィリン、コリンチオフィリン、ジプロフィリン、塩酸エフェド
リジン、塩酸メチルエフェドリン、d1-メチルエフェドリンサッカリネート、塩酸メトキ
シフェナミン、硫酸オルシプレナリン、塩酸クロルプレナリン、塩酸トリメトキシノール
、硫酸サルブタモール、硫酸テルブタリン、硫酸ヘキソプレナリン、塩酸イソプラナリン

、 フマル酸フォルモテロール、 ツロブテロール、 塩酸ツロブテロール、 臭化水素酸フェノテロール、 塩酸プロカテロール、 塩酸クレンブテロール、 塩酸マプテロール、 サルブタモール、 テルブタリン、 ツロブテロール、 フエノテノール、 プロカテロール、 クレンブテロール、 硫酸イソブロテロール、 クロモグリル酸ナトリウム、 トランニラスト、 ペミノラスト、 フマル酸ケトチフェン、 アゼラスチン、 プロピオニ酸ベクロメタゾン、 臭化イプラトロ、 ピウム、 臭化フルトロピウム、 臭化オキシトロピウム、 ニフェジピン、 ニトレンジピン、 ピウム、 塩酸マニジピン、 塩酸ベニジピン、 塩酸バルニジピン、 ベシル酸アムロジピン、 塩酸エホニジピン、 フエロジピン、 シルニジピン、 塩酸ベラパミル、 塩酸ジルチアゼム等。

【0044】

[鎮咳剤]

ノスカピン、 リン酸ジメモルファン、 ヒベンズ酸チペビシン、 クエン酸オキセラジン、 グアイフェネシン、 臭化水素酸デキストロメトルファン、 クエン酸ペントキシベリン、 塩酸エプラジノン、 塩酸ホミノベン、 クロベラスチン、 塩酸クロフェダノール、 リン酸ベンプロペリン、 ノスカピン、 桜皮エキス、 シャゼンソウ、 キョウニン等。

【0045】

[去痰剤]

塩酸L-メチルシステイン、 アセチルシステイン、 塩酸プロムヘキシン、 カルボシスティン、 フドステイン、 塩酸アンブロキソール、 アンモニア・ウイキョウ精、 セネガ等。

【0046】

[消化性潰瘍治療剤]

シメチジン、 塩酸ラニチジン、 フアモチジン、 オメプラゾール、 オメプラゾールナトリウム、 ランソプラゾール、 ラベプラゾールナトリウム、 塩酸ロキサチジンアセテート、 ニウム、 酸化マグネシウム、 沈降炭酸カルシウム、 乾燥水酸化アルミニウムゲル、 メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、 合成ケイ酸アルミニウム、 ヒドロタルサイト、 スクラルファート、 オル、 アズレン、 エグアレンナトリウム、 アルジオキサ、 ゲファルナート、 テプレノン、 オル、 ノプロスチル、 塩酸セトラキサート、 スルピリド、 マレイン酸イルソグラジン等。

【0047】

[嚥下剤]

硫酸マグネシウム、 硫酸ナトリウム、 クエン酸マグネシウム、 人工カルルス塩、 カルメロースナトリウム、 ヒマシ油、 ピザコジル、 ピコスルファートナトリウム、 フエノバリン、 センナエキス、 センノシド等。

【0048】

[制吐剤]

クロルプロマジン等。

【0049】

[止痢・整腸剤]

塩酸ロペラミド、 次硝酸ビスマス、 タンニン酸アルブミン、 塩化ベルベリン、 硫酸ベルベリン、 タンニン酸ベルベリン、 天然ケイ酸アルミニウム、 チラクターゼ、 β -ガラクトシダーゼ、 臭化メベンゾラート、 ポリカルボフィルカルシウム、 アカメガシワ、 サラゾスルファピリジン、 メサラジン、 ピフィズス菌、 カゼイ菌、 酪酸菌、 ラクトミン、 耐性乳酸菌、 感想酵母、 ジメチコン等。

【0050】

[利胆剤]

ヒメクロモン、 アネットールトリチオン、 オサルミド等。

【0051】

[糖尿病用剤]

インスリン、 トルブタミド、 クロルプロパミド、 アセトヘキサミド、 グリクロピラミド、 トラザミド、 グリベンクラミド、 グリクラジド、 グリメピリド、 グリブゾール、 塩酸ブ

リボース、エパルレstatt等。

【0052】

[下垂体ホルモン剤]

ソマトロピン、メカセルミン、酢酸テトラコサクチド、下垂体性ゴナドトロピン、血清性ゴナドトロピン、胎盤性ゴナドトロピン、バソプレシン、酢酸デスモプレシン、オキシトシン等。

【0053】

[副腎皮質ホルモン剤]

酢酸コルチゾン、ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、酢酸フルドロコルチゾン、ブレドニゾロン、酢酸ブレドニゾロン、ブチル酢酸ブレドニゾロン、コハク酸ブレドニゾロンナトリウム、リン酸ブレドニゾロンナトリウム、酢酸ハロブレドン、メチルブレドニゾロン、リウム、トリアムシノロ酢酸メチルブレドニゾロン、コハク酸メチルブレドニゾロンナトリウム、トリアムシノロ酢酸トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、デキサメタゾン、酢酸デキサン、酢酸トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、パルミチン酸デキサメタゾン、ベタメタゾンヒリン酸ベタメタゾンの合剤、ベタメタゾン、リン酸ベタメタゾンナトリウム、酢酸パラメタゾン、プロピオニ酸ベクロメタゾン等。

【0054】

[性ホルモン剤]

エストラジオール、 17β -エストラジオール、安息香酸エストラジオール、プロピオニ酸エストラジオール、吉草酸エストラジオール、エチニルエストラジオール、エストリニン酸エストラジオール、ノルエチニルエストラジオール、安息香酸酢酸エストリオール、結合型エストロゲオール、プロピオニ酸エストリオール、ノルテストステロン、カプロン酸ゲストノロン、ホスフェストロール、プロゲステロン、ノルテストステロン、カプロン酸ゲストノロン、ノルエチステロン、酢酸ノルエチステロン、ブレグナンジオール、プロピロニ酸テスン、ノルエチステロン、エナント酸テストステロン、カリジノゲナーゼ、プラステロン硫酸ナトリウム、アルプロスタジル、ベラプロストナトリウム、エボプロステノールナトリウム、ゲメム、アルプロスタジル、ジノプロスト、ジノプロストトロメタミン、ジノプロストンベータデクス、酢プロスト、ジノプロスト、ジノプロストトロメタミン、ジノプロストンベータデクス、酢プロスト、ジノプロスト、ジノプロストトロメタミン、ジノプロストンベータデクス、酢酸シプロテロン、メチルテストステロン、フルオキシメステロン、プロピオニ酸ドロモス酸シプロテロン、クエン酸クロミフェン、シクロフェニル、ダナゾール、酢酸ゴセレリン、酢酸タノロン、クエン酸クロミフェン、シクロフェニル、ダナゾール、酢酸ゴセレリン、酢酸タノロン、クエン酸クロミフェン、シクロフェニル、ダナゾール、テルグリド等。

【0055】

[プロスタグラニジン剤]

プロスタグラニジン $F_2\alpha$ 、プロスタサイクリン、プロスタグラニジン E_1 、プロスタグラニジン E_2 、アプロスタジル、ベラプロストナトリウム、ゲメプロスト、ジノプロストグランジン E_2 、アプロスタジル、ベラプロストナトリウム、ゲメプロスト、ジノプロスト、ジノプロストトロメタミン、5-フルオロプロスタサイクリン、7-フルオロプロスタサイクリン等。

【0056】

[甲状腺機能異常治療剤]

レボチロキシンナトリウム、リオチロニンナトリウム、乾燥甲状腺、チアマゾール、プロピルチオウラシル等。

【0057】

[骨粗鬆症・骨代謝改善剤]

アルファカルシドール、カルシトリオール、メナテトレノン、エルカトニン、サケカルシニン、アレンドロ酸ナトリウム水和物、エチドロン酸二ナトリウム、パミドロン酸二ナトリウム、インカドロン酸二ナトリウム、イブリフラボン等。

【0058】

[アミノ酸類]

L-アスパラギン酸およびその塩、アミノエチルスルホン酸等。

【0059】

[ビタミン剤]

パルミチン酸レチノール、アルファカシドール、塩酸チアミン、リボフラビン、パンテノール、シアノコバラミン、塩酸ピリドキシン、ニコチニン酸、葉酸、パントテン酸カルシノール、アスコルビン酸、酢酸トコフェロール、ニコチニン酸トコフェロール、ビオチン、フウム、イソジオニン、その他複合ビタミン剤等。

[0 0 6 0]

〔止血劑〕

カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム、メシル酸アドレノクロムニアニルヒドロノン、
ε-アミノカプロン酸、トラネキサム酸、ポリドカノール、オレイン酸モノエタノールア
ミン、ヘモコアグラーゼ、トロンビン等。

[0 0 6 1]

〔抗血栓剂〕

複合型エストロゲン、ウロキナーゼ、チソキナーゼ、アルテプラーゼ、ナサルノン、ナテプラーゼ、モンテプラーゼ、パミテプラーゼ、バトロキソビン、塩酸チクロピジン、シロスタゾール、リマプロストアルファデクス、オザグレルナトリウム、アルガトロバシン、イコサペント酸エチル、塩酸サルボグレート、ヘパリンカルシウム、ヘパリンナトリウム、硫酸プロタミン、ダルテパリンナトリウム、ワルファリン、ワルファリンカルシウム、クエン酸ナトリウム、アンチトロピン3（遺伝子組替え）、エポエチンアルファ（遺伝子組替え）、エポエチンベータ（遺伝子組替え）、レノグラスチム、フィルグラスチム、ナルトグラスチム等。

[0062]

〔抗生物質〕

〔抗生素質〕 ベニシリンG、ベニシリンV、ベンジルペニシリンカルシウム、ベンジルペニシリンバ
ンザチン、フェネチシリソカリウム、クロキサシシリソナトリウム、フルクロキサシンナト
リウム、アンピシリソ、アモキシシリソ、ヘタシリソ、シクラシリソ、カルベニシリソ、
塩酸タランピシリソ、チカルシリソナトリウム、スルベニシリソ、スルベニシリソナトリ
ウム、カリンダシリソナトリウム、ピペラシリソナトリウム、塩酸ビブメシリナム、トシ
ル酸スルタミシリソ、クラブラン酸カリウム、フェノキシメチルペニシリソカリウム、フ
ルゼン、クラブラン酸カリウム・チカルシリソナトリウム、スルバクタムナトリウム、アン
ピソ、クラブラン酸カリウム、セファロリジン、セファゾリン、セファログリシン、
シリソ、アンピシリソナトリウム、セファロマンドールナトリウム、
ベンザチン、セファロチンナトリウム、セファレキシン、セファマンドールナトリウム、
セフタゼン、セフタキシムナトリウム、セフチゾキシムナトリウム、セフタ
セブロキシナトリウム、セファタキシムナトリウム、ラタモキセフナトリウム、フロモキセナトリウム、
ジジム、セフブペラゾンナトリウム、硫酸ゲンタマイシン、硫酸カナマイシン、トブラマイ
ウム、パニペネム、ベタニプロン、硫酸ゲンタマイシン、硫酸カナマイシン、トブラマイ
シソ、ストレプトマイシン、ジベカシン、フラジオマイシン、ホスピマイシン、塩酸バン
コマイシン、塩酸テトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、ジメチルクロルテトラサ
イクリン、ドキシサイクリン、ミノサイクリン、エリスロマイシン、ロイコマイシン、
ヨサマイシン、キタサマイシン、ロキシスロマイシン、塩酸リンコマイシン、クリンダマ
イシン、ミカマイシン、グラミシジン、グラミシジンS、カブレオマイシン、サイクロセ
イシン、エンピオマイシン、リファンビシン、ナイスタチン、トリコマイシン、フォスフォ
リソ、クロラムフェニコール、チアンフェニコール、グリセオノマイシン、アムホテリシンB、
フルビン、パリオチン、ピロールニトリン、シッカニン、ニトロフラントイソ、セファメ
ジン等。

[0063]

〔サルファ剤〕

〔ツルノノ刑〕 酢酸マフェニド、スルファジアジン、スルファジアジン銀、フルファメトキサゾールナトリウム、スルファジメトキシン、スルファメトキサゾール、スルファモノメトキシン、スルフィソミジン、スルフィソミジンナトリウム等。

[0 0 6 4]

[0074]

[皮膚軟化剤・皮膚緩和剤]
ヒドロキノン、ヘパリン、尿素、コンドロイチン硫酸等。

[0075]

[養毛・発毛剤] 塩酸カルプロニウム、ミノキシジル、セファランチン、センブリエキス、ビタミンE誘導体、ニンジンエキス、ニコチニン酸アミド、ニコチニン酸ベンジル、苦参エキス、チクセツニンジン、ビオチン、ペントデカン酸グリセリド、アセチルメチオニン、イノシトール、L-セリン、塩酸ピリドキシン、パントテン酸カルシウム、安息香酸エストラジオール、エチニルエストラジオール、ジエチルスチルベストロール、テストステロン、メチルテストステロン、ヒドロコルチゾン、ジフェンヒドラミン、カシュウ、タカナール等。

[0076]

[ペプチドホルモン剤]
インシュリン、アンジオテンシン、バゾプレッシン、フェリプレシン、プロチレリン、
ゴナドトロピン放出ホルモン、コルチコトロピン、プロラクチン、ソマトロピン、サイロ
トロピン、黄体形成ホルモン、カルシトニン、カリクレイン、パラサイリン、グルカゴン
オキシトシン、ガストリン、セクレチン、血清性腺刺激ホルモン等。

[0037]

[禁煙補助剤]
ニコチン、塩酸プロピオニン等。

二〇九、基

【0078】
[ダイエット成分]
ガルシニア、カプサイシン、シトラス、ギムネマ、グアバ、メリロート、青パパイヤエキス、ナイアシン、サイリウム等。

100791

〔名糖類〕

〔多糖類〕
ヘパリン、コンドロイチン硫酸ナトリウム等。

100801

ボタン、ホップ、ホホバ、ポンカン果実、マオウ、松葉、マロニエ、マンダリン、ミント、メシバコブ、メリッサ、モクゾク、モッコウ、もも葉、ヤグルマソウ、ヤマブシタケ、ユーカリ、ユキノシタ、ユズ、ヨクイニン、ヨモギ、ラカンカ、ラベンダー、ルイボス、レモン、レモングラス、レモンバーベナ、レンギョウ、ローズウッド、ローズヒップ、ローズマリー等。

【0081】

[酵素類]

トリプシン、パパイン、プロテアーゼ、セラペプターゼ、リゾチーム、プロメライン、ストレプトキナーゼ、プラスミン、ウロキナーゼ、 α -キモトリプシン、セラチオペプチターゼ、セミアルカリペプチターゼ、塩化リゾチーム等。

【0082】

[ワクチン]

黄熱、麻疹、風疹、水痘、結核、ポリオ、コレラ、腸チフス、狂犬病、日本脳炎、肝炎、ジフテリア、百日咳、破傷風、インフルエンザ、ペスト、ダニ媒介脳炎、髄膜炎等。

【0083】

また本発明に用いられる剤形は特に制限は無く、従来皮膚、粘膜に接触する形で使用されている剤形、例えばクリーム剤、軟膏剤、液剤、リニメント剤、ローション剤、乳剤、粉剤、泡剤、テープ剤、パッチ剤、バップ剤、プラスター剤、坐剤、点鼻剤、点眼剤、歯磨剤、チューアンガム等、任意の剤形とすることができます。

以下に本発明の実施例について説明するが、本発明の範囲がこれによって限定されるものではない。

【発明の効果】

【0084】

本発明によれば、皮膚や粘膜に適用して、所要の成分の経皮、経粘膜吸収性が増進された経皮、経粘膜吸収製剤が提供される。

【発明を実施するための最良の形態】

【0085】

以下、本発明を実施例により詳細に説明する。

【実施例】

【0086】

[実施例1 粒径の異なるハイドロキシアパタイト (以下H A P) の皮膚透過性比較試験]

粒径の異なるH A Pの皮膚透過性に関する実験は、藤井の方法(2)を改良して行なった

。 実験には、埼玉実験動物供給所から購入した8週令の雌ヘアレスラットを用いた。ラットの腹部皮膚を取り、注意深く脂肪を除去した後、実験まで-80℃で保存した。透過性試験には、凍結した皮膚を室温に約30分間放置し、自然解凍したFull-thickness skinを用いた。

皮膚透過試験には、藤井の開発した改良Franz型セルを用いた。セルは、皮膚を間に挟んで、試料を挿入する上部チャンバー：ドナー相（角質層側）と、下部チャンバー：レセプター相（真皮側）となるようにからなるように装着し、レセプター相側には等張リン酸緩衝液 (pH 7.1) 1.6mlを37℃に保ち、スターラーで攪拌した。ドナー相には、0.5mlの試料を添加し、実験中は上部をラボフィルムにてシールした。

【0087】

ドナー相に添加する試料は、無処置対照群として、何も加えない等張リン酸緩衝液を比較（比較試験例1）とし、最大粒径が0.1μm以下のH A Pを等張リン酸緩衝液に1%懸濁したもの（試験例1-1）、最大粒径が1μm以下（平均粒径約0.5μm）のH A Pを等張リン酸緩衝液に1%懸濁したもの（試験例1-2）、及び最大粒径20μm（平均粒径約8μm）のH A Pを等張リン酸緩衝液に1%懸濁したもの（試験例1-3）を使用して試験を行なった。

今回の実験では、各試料において、24時間後のレセプター相のカルシウム量を測定し、計算により皮膚を透過したHAP量とし、その結果を表1に示した。各イオンの測定は、ICPを用いた。

【0088】

【表1】

	HAP皮膚透過率
試験例1-1	98%
試験例1-2	75%
試験例1-3	32%
比較試験例1	0.7%

【0089】

表1から粒径の大きなHAPに比べて、最大粒径 $1\text{ }\mu\text{m}$ 以下のHAP、更に最大粒径 $0.1\text{ }\mu\text{m}$ 以下のHAPの皮膚透過率が格段に良いことが認められる。HAPを含まない比較例1においても若干のカルシウムが測定された為にHAP量として記したが、これは皮膚内に存在するカルシウムを測定したものである。

【0090】

[実施例2 粒径の異なるHAPの粘膜透過性比較試験]

実験には、8週令の雌のゴールデンハムスターを用いた。麻酔の影響を避けるため動物を断頭により屠殺後、直ちに口腔粘膜を採取した。採取後、乾燥させないように十分に注意しながら、粘膜から基底膜までを採取した。

粘膜透過性試験には、改良Franz型セルを用いた。セルは、試料を挿入する上部チャンバー（ドナー相）と口腔粘膜を間に挟んで、下部チャンバー（レセプター相）からなり、レセプター相はカナマイシンを添加した等張リン酸緩衝液（pH 7.1）16mlを37℃に保ち、スターラーで攪拌した。ドナー相には、0.5mlの試料を添加し、実験中は上部をラボフィルムにてシールした。

【0091】

ドナー相に添加する試料は、無処置対照群として、何も加えない等張リン酸緩衝液を比較（比較試験例2）とし、最大粒径が $0.1\text{ }\mu\text{m}$ 以下のHAPを等張リン酸緩衝液に1%懸濁したもの（試験例2-1）、最大粒径が $1\text{ }\mu\text{m}$ 以下（平均粒径約 $0.5\text{ }\mu\text{m}$ ）のHAPを等張リン酸緩衝液に1%懸濁したもの（試験例2-2）、及び最大粒径 $20\text{ }\mu\text{m}$ （平均粒径約 $8\text{ }\mu\text{m}$ ）のHAPを等張リン酸緩衝液に1%懸濁したもの（試験例2-3）を使用して試験を行なった。

今回の実験では、各試料において、24時間後のレセプター相のカルシウム量を測定し、計算により粘膜を透過したHAP量とし、その結果を表2に示した。各イオンの測定は、ICPを用いた。

【0092】

【表2】

	HAP皮膚透過率
試験例2-1	95%
試験例2-2	68%
試験例2-3	22%
比較試験例2	0.9%

【0093】

表2から粒径の大きなHAPに比べて、最大粒径 $1\text{ }\mu\text{m}$ 以下のHAP、更に最大粒径 $0.1\text{ }\mu\text{m}$ 以下のHAPの粘膜透過率が格段に良いことが認められる。

【0094】

【表5】

	実施例11	実施例12	実施例13	比較例2	比較例3
インドメタシン	1%	1%	1%	1%	1%
白色ワセリン	25%	25%	25%	25%	25%
ステアリルアルコール	22%	22%	22%	22%	22%
プロピレンジコール	12%	12%	12%	12%	12%
ラウリル硫酸ナトリウム	1%	1%	1%	1%	1%
ハイドロキシアパタイト (最大粒径0.1 μm 以下)	2%	5%	10%	15%	—
精製水	残量	残量	残量	残量	残量
合計	100%	100%	100%	100%	100%

【0099】

[試験例3 HAP粒子径によるインドメタシンの皮膚透過性比較試験]

実験は、ヘアレスラットの腹部皮膚を用いて行なった。

レセプター（真皮側）相側の溶液は、等張リン酸緩衝液（pH 7.1）16mlを37℃に保ち、スターラーで攪拌した。ドナー（角質層側）相側に、実施例3～5、及び比較例1の試料を各々1g添加（適用面積3.14cm²）し、上部をラボフィルムにてシールした（試験例3-1～3-3、及び比較試験例3）。

【0100】

試験開始後、1, 3, 6, 12, 24時間後に採取したレセプター溶液中の薬物濃度を高速液体クロマトグラフィーにより定量して皮膚を透過した薬物量を測定した。その結果を表6に示す。表中の数値は、皮膚透過量（ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ）を表す。

【0101】

【表6】

時間	試験例3-1 (実施例3)	試験例3-2 (実施例4)	試験例3-3 (実施例5)	比較試験例3 (比較例1)
1	44.7	7.9	4.6	2.3
3	140.0	23.8	8.2	6.4
6	250.6	56.1	19.5	10.0
12	391.2	139.4	47.2	16.1
24	545.8	370.1	153.3	62.5

【0102】

[試験例4 HAP粒子径によるインドメタシンの粘膜透過性比較試験]

実験は、ゴールデンハムスターの口腔粘膜を用いて行なった。

レセプター（基底側）相側の溶液は、等張リン酸緩衝液（pH 7.1）16mlを37℃に保ち、スターラーで攪拌した。ドナー（粘膜側）相側に、実施例3～5、及び比較例1の試料を各々1g添加（適用面積3.14cm²）し、上部をラボフィルムにてシールした（試験例4-1～4-3、及び比較試験例4）。

【0103】

試験開始後、1, 3, 6, 12, 24時間後に採取したレセプター溶液中の薬物濃度を高速液体クロマトグラフィーにより定量して皮膚を透過した薬物量を測定した。その結果を表7に示す。表中の数値は、粘膜透過量（ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ）を表す。

【0104】

【表7】

時間	試験例4-1 (実施例3)	試験例4-2 (実施例4)	試験例4-3 (実施例5)	比較試験例4 (比較例1)
1	30.6	5.4	2.8	1.2
3	95.5	19.9	4.3	2.5
6	186.3	48.7	11.9	6.3
12	332.8	127.2	33.0	11.1
24	512.7	311.6	98.1	37.4

【0105】

[試験例5 HAP配合量によるインドメタシンの皮膚透過性比較試験]

実験は、ヘアレスラットの腹部皮膚を用いて行なった。

レセプター（真皮側）相側の溶液は、等張リン酸緩衝液（pH 7.1）16mlを37℃に保ち、スターラーで攪拌した。ドナー（角質層側）相側に、実施例6～13、及び比較例2、3の試料を各々1g添加（適用面積3.14cm²）し、上部をラボフィルムにてシールした（試験例5-1～5-8、及び比較試験例5-1～5-2）。

【0106】

試験開始後、24時間後に採取したレセプター溶液中の薬物濃度を高速液体クロマトグラフィーにより定量して皮膚を透過した薬物量を測定した。その結果を表8に示す。表中の数値は、皮膚透過量（μg/cm²）を表す。

【0107】

【表8】

	皮膚透過量（μg/cm ² ）
試験例5-1	189.2
試験例5-2	237.4
試験例5-3	275.7
試験例5-4	315.8
試験例5-5	280.1
試験例5-6	284.3
試験例5-7	279.0
試験例5-8	270.5
比較試験例5-1	251.4
比較試験例5-2	21.9

【0108】

HAP無配合の比較試験例5-2の薬剤の皮膚透過量に比べて、薬剤に対するHAPの配合量が0.1%である試験例5-1の薬剤の皮膚透過量が大きく促進されており、更に薬剤に対するHAPの配合量が10%である試験例5-3～薬剤に対するHAPの配合量が200%である試験例5-6（表4及び表5参照）では、薬剤の皮膚透過量が有意に促進されている。また薬剤とHAPを予め攪拌機で混合した後で他剤との混合を行なった組成物での試験例5-4では、特に大きな薬剤の皮膚透過量を示した。

【0109】

[実施例14 各種薬剤の皮膚透過性試験]

各種薬剤透過性試験用の組成物（実施例14-1～14-16）を表9に示す。比較として各組成物のHAPを含まない組成物（比較例4-1～4-16）を作成した。

【0110】

【表9】

	成分	配合量 (%)
実施例 14-1	モルヒネ	1.0
	HAP	0.1
	グリセリン	10.0
	精製水	残部
実施例 14-2	インスリン	1.0
	HAP	0.01
	デキストリン	5.0
	精製水	残部
実施例 14-3	アゾドチミジン	1.0
	HAP	1.0
	エタノール	10.0
	精製水	残部
実施例 14-4	塩酸エペリゾン	1.0
	HAP	0.1
	精製水	残部
実施例 14-5	塩酸エフェドリン	1.0
	HAP	0.01
	精製水	残部
実施例 14-6	デカン酸フルフェナジン	1.0
	HAP	2.0
	エタノール	5.0
	精製水	残部
実施例 14-7	コルヒチン	1.0
	HAP	0.1
	エタノール	2.0
	精製水	残部
実施例 14-8	バルプロ酸ナトリウム	1.0
	HAP	3.0
	精製水	残部
実施例 14-9	硫酸アトロビン	1.0
	HAP	1.0
	精製水	残部
実施例 14-10	塩酸メクロフェノキサート	1.0
	HAP	0.01
	精製水	残部
実施例 14-11	塩酸トリメタジジン	1.0
	HAP	0.1
	精製水	残部
実施例 14-12	塩酸トドラジン	1.0
	HAP	1.0
	精製水	残部
実施例 14-13	クロフィラート	1.0
	HAP	5.0
	エタノール	1.0
	精製水	残部
実施例 14-14	ジノプロスト	1.0
	HAP	0.5
	エタノール	2.0
	精製水	残部
実施例 14-15	ニコチン	1.0
	HAP	3.0
	精製水	残部
実施例 14-16	ナイアシン	1.0
	HAP	0.1
	精製水	残部

出証特2005-3031497

パントテニールアルコール	0. 2
キナエキス	1. 0
H A P (最大粒径 0. 1 μ m以下)	1. 0
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	0. 3
プロピレングリコール	5. 0
H A P (最大粒径 0. 1 μ m以下)	1. 0
エタノール	60. 0
精製水	残部
合計	100. 0

【0116】

[実施例15-3 テープ剤]

ニコチン	15. 0
H A P (最大粒径 0. 1 μ m以下)	15. 0
エステルガム	12. 0
シリコーン粘着剤	58. 0
合計	100. 0

【0117】

[実施例15-4 パッチ剤]

ニトログリセリン	14. 0
H A P (最大粒径 0. 1 μ m以下)	5. 0
エステルガム	13. 0
シリコーン粘着剤	68. 0
合計	100. 0

【0118】

[実施例15-5 パップ剤]

ソマトロピン	0. 5
H A P (最大粒径 0. 1 μ m以下)	5. 0
L-ヒスチジン	0. 1
ポリアクリル酸ナトリウム	2. 0
ゼラチン	5. 0
ポリビニルアルコール	1. 0
グリセリン	15. 0
ソルビトール	15. 0
ポリオキシエチレングリコール	1. 0
カオリン	2. 0
モノラウリン酸ポリエチレングリコール	1. 5
ヒマシ油	1. 0
1、3-ブチレングリコール	3. 0
サリチル酸グリコール	1. 0
精製水	残部
合計	100. 0

【0119】

[実施例15-6 坐剤、膿剤]

ジアゼパム	1. 0
H A P (最大粒径 0. 1 μ m以下)	0. 01
ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール	残部
合計	100. 0

【0120】

[実施例15-7 点鼻剤]

グリチルリチン酸ジカリウム	0. 2
---------------	------

マレイン酸クロルフェニラミン	0. 1
H A P (最大粒径 0. 1 μ m 以下)	0. 05
リン酸水素カリウム	0. 01
塩化ベンザルコニウム	0. 01
プロピレングリコール	0. 5
精製水	残部
合計	100. 0

【0121】

[実施例 15-8 点眼剤]

メチル硫酸ネオスチグミン	0. 005
酢酸 d- α -トコフェロール	0. 02
コンドロイチン硫酸ナトリウム	0. 1
メチル硫酸ネオスチグミン	0. 005
H A P (最大粒径 0. 1 μ m 以下)	0. 0002
エデト酸ナトリウム	0. 1
プロピレングリコール	0. 5
ソルビン酸カリウム	0. 1
塩化ナトリウム	0. 3
精製水	残部
合計	100. 0

【0122】

[実施例 15-9 齒磨剤]

ガルシニア抽出エキス	20. 0
H A P (最大粒径 0. 1 μ m 以下)	0. 02
グリセリン	20. 0
ポリエチレングリコール	3. 0
ラウリル硫酸ナトリウム	1. 0
キタンサンガム	0. 5
ヒドロキシエチルセルロース	0. 5
メントール	0. 5
精製水	残部
合計	100. 0

【0123】

[実施例 15-10 チューインガム]

ドキシフルリジン	5. 0
H A P (最大粒径 0. 1 μ m 以下)	0. 5
ガムベース	28. 0
キシリトール	30. 0
パラチニット	21. 0
マルチトール	3. 8
軟化剤	0. 8
香料	1. 0
還元麦芽糖水飴	残部
合計	100. 0

【0124】

[試験例 7 各種剤形での経皮・経粘膜組成物作成と、経皮・経粘膜透過性試験]

各種剤形による組成物を作成し、実施例 15-1～15-5 については、実施例 14 と同様の方法で皮膚透過性試験を行なった（試験例 7-1～7-5）。また実施例 15-6～15-10 については、試験例 4 と同様の方法で、粘膜透過性試験を行なった。実施例 15-10 のチューインガムについては、ガムベースを除いた組成物で試験を行なった（

試験例7-6～7-10)。実施例15-1～15-10について比較としてHAPを配合しない組成物を作成して、試験を行なった(比較試験例7-1～7-10)。

これらの結果を表11に示す。

【0125】

【表11】

	皮膚透過量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)		皮膚透過量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
試験例7-1	1596.1	比較試験例7-1	127.4
試験例7-2	285.2	比較試験例7-2	20.6
試験例7-3	91.5	比較試験例7-3	15.9
試験例7-4	84.7	比較試験例7-4	17.3
試験例7-5	7.4	比較試験例7-5	2.1
	粘膜透過量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)		粘膜透過量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
試験例7-6	152.9	比較試験例7-6	17.5
試験例7-7	38.3	比較試験例7-7	9.2
試験例7-8	4.6	比較試験例7-8	0.8
試験例7-9	23.8	比較試験例7-9	7.0
試験例7-10	421.4	比較試験例7-10	43.7

【0126】

以上の結果から、各種成分にハイドロキシアパタイトを配合した場合の経皮・経粘膜の吸收性が増加することがわかる。

【書類名】要約書

【要約】

【課題】 経皮、経粘膜吸収製剤は、充分な吸収量が得られない場合が多く、種々の薬剤の経皮・経粘膜吸収を増進する添加剤の開発が望まれている。

【解決手段】 所要の成分とハイドロキシアパタイトを配合することにより、経皮・経粘膜吸収を促進する組成物を提供する。ハイドロキシアパタイトの最大粒径が $1\text{ }\mu\text{m}$ 以下、好ましくは $0.1\text{ }\mu\text{m}$ 以下であり、ハイドロキシアパタイトの配合量が、配合する薬物に対して $0.1\sim 1000\%$ である。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2004-294740
受付番号	50401714965
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成 16 年 10 月 8 日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成 16 年 10 月 7 日
【特許出願人】	
【識別番号】	000130776
【住所又は居所】	東京都中央区築地 3 丁目 11 番 6 号
【氏名又は名称】	株式会社サンギ
【代理人】	申請人
【識別番号】	100070518
【住所又は居所】	東京都港区新橋 6 丁目 16 番 12 号 御成門第 2 ビル 4 階 桑原特許事務所
【氏名又は名称】	桑原 英明
【選任した代理人】	
【識別番号】	230101177
【住所又は居所】	東京都港区西新橋三丁目 4 番 1 号 西新橋佐藤ビ ル 7 階
【氏名又は名称】	木下 洋平

特願 2004-294740

出願人履歴情報

識別番号 [000130776]

1. 変更年月日 1994年 1月14日
[変更理由] 住所変更
住 所 東京都中央区築地3丁目11番6号
氏 名 株式会社サンギ